

Rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) ili standardni koagulogram u donošenju terapijskih odluka u jedinici intenzivnog liječenja

Vezmar, Ana-Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:224137>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana-Marija Vezmar

**ROTACIJSKA
TROMBOELASTOMETRIJA (ROTEM)
ILI STANDARDNI KOAGULOGRAM U
DONOŠENJU TERAPIJSKIH ODLUKA U
JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana-Marija Vezmar

**ROTACIJSKA
TROMBOELASTOMETRIJA (ROTEM)
ILI STANDARDNI KOAGULOGRAM U
DONOŠENJU TERAPIJSKIH ODLUKA U
JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, na Zavodu za intenzivno liječenje i u Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku.

Mentor: prof. dr. sc. Slavica Kvolik, prim. dr. med

Rad ima 49 stranica, 12 tablica i 9 slika.

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Slavici Kvolik, prim. dr. med na nesebičnoj pomoći, stručnim savjetima i usmjeravanju pri provođenju ovog istraživanja te kroz izradu ovog diplomskog rada.

Veliko hvala svim zaposlenicima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje koji su pomogli u realizaciji rada

Zahvaljujem i osoblju na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, posebice mr.sc Mariji Milić, na pomoći pri prikupljanju podataka za izradu ovog rada.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima Božani i Darku na pruženoj ljubavi, bezuvjetnoj podršci, motivaciji i odricanjima tijekom školovanja. Hvala braći, Stanislavu i Dominiku, sestri Lari te Mateju na razumijevanju, savjetima, strpljenju i optimizmu.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Hemostaza	1
1.1.1. Primarna hemostaza	1
1.1.2. Sekundarna hemostaza	1
1.1.3. Fibrinoliza	2
1.2. Poremećaji hemostaze	3
1.2.1. Poremećaji zgrušavanja u traumatiziranog bolesnika	3
1.2.2. Perioperacijski poremećaji zgrušavanja krvi.....	4
1.3. Koagulacijski monitoring	7
1.3.1. Standardni koagulacijski monitoring	7
1.3.2. Rotacijska tromboelastometrija.....	9
1.4. Terapijske odluke u jedinici intenzivnog liječenja.....	11
1.4.1. Perioperacijska nadoknada krvnih pripravaka	11
1.4.2. Perioperacijska tromboprofilaksa.....	11
2. CILJEVI RADA	12
3. MATERIJALI I METODE	13
3.1. Materijali	13
3.2. Metode.....	13
3.3. Statističke metode	13
4. REZULTATI.....	15
5. RASPRAVA.....	30
5.1. Osnovna obilježja ispitanika	30
5.2. Laboratorijske vrijednosti.....	32
5.3. Terapijske odluke	34
6. ZAKLJUČAK	37
7. SAŽETAK.....	39

8. SUMMARY	40
9. LITERATURA.....	41
10. ŽIVOTOPIS	48

POPIS KRATICA

vWF.....	von Willebrandov faktor (engl. <i>von Willebrand factor</i>)
TXA2.....	tromboksan A2 (engl. <i>tromboxane A2</i>)
ADP.....	adenozin difosfat (engl. <i>adenosine diphosphate</i>)
TF	tkivni faktor (engl. <i>tissue factor</i>)
F.....	faktor zgrušavanja
tFPI.....	inhibitor puta tkivnog faktora (engl. <i>tissue factor pathway inhibitor</i>)
tPA.....	aktivator tkivnog plazminogena (engl. <i>tissue plasminogen activator</i>)
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
DIK.....	diseminirana intravaskularna koagulacija
VTE	venska tromboembolija
DVT.....	duboka venska tromboza
PE	plućna embolija
UFH.....	nefrakcionirani heparin (engl. <i>unfractionated heparin</i>)
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
LMWH	niskomolekularni heparin (engl. <i>low molecular weight heparin</i>)
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija
PV	protrombinsko vrijeme
SSPL.....	svježe smrznuta plazma
PCC	koncentrat protrombinskog kompleksa
rFVIIa	rekombinantni faktor VIIa
SCT.....	standardni koagulacijski testovi
INR	internacionalni normalizirani omjer
TV.....	trombinsko vrijeme

ROTEM..... rotacijska tromboelastometrija
TEGtromboelastografija
VHA viskoelastični hemostatski test
CT..... vrijeme zgrušavanja (engl. *clotting time*)
CFT..... vrijeme stvaranja ugruška (engl. *clot formation time*)
MCFmaksimalna čvrstoća ugruška (engl. *maximum clot firmness*)
ML.....maksimalna liza ugruška (engl. *maximum lysis*)
JIL.....jedinica intenzivnog liječenja
CRPC reaktivni protein
IPP inhibitori protonske pumpe
KE.....koncentrat eritrocita

Tablica 1. Demografska obilježja ispitanika.....	15
Tablica 2. Ulazne dijagnoze ispitanika primljenih u JIL.....	16
Tablica 3. Učestalost komorbiditeta kod ispitanika	16
Tablica 4. Komorbiditeti kod ispitanika prema organskim sustavima	18
Tablica 5. Korištenje lijekova kod ispitanika.....	20
Tablica 6. Lijekovi korišteni kod ispitanika prema skupinama.....	21
Tablica 7. Vrste operacija kod ispitanika	22
Tablica 8. Prosječne vrijednosti laboratorijskih pokazatelja kod ispitanika u JIL-u.....	23
Tablica 9. Prosječne vrijednosti standardnog koagulograma kod ispitanika	23
Tablica 10. Prosječne vrijednosti ROTEM-a kod ispitanika.....	24
Tablica 11. Terapijska odluka ovisno o primijenjenom dijagnostičkom postupku.....	28
Tablica 12. Prikaz ishoda ispitanika.....	29

Slika 1. Koagulacijska kaskada s oznakom mjesta učinka lijekova	6
Slika 2. Prosječan broj lijekova koje ispitanici koriste po skupinama	19
Slika 3. Broj ispitanika koji koriste lijekove po skupinama lijekova	19
Slika 4. Povezanost fibrinogena s vremenom stvaranja ugruška u EXTEM testu	24
Slika 5. Povezanost fibrinogena s maksimalnom čvrstoćom ugruška u EXTEM testu.....	25
Slika 6. Povezanost fibrinogena s vremenom stvaranja ugruška u INTEM testu	25
Slika 7. Povezanost fibrinogena s vrijednosti α kuta u FIBTEM testu.....	26
Slika 8. Povezanost vrijednosti trombocita s najvećom čvrstoćom ugruška u FIBTEM testu.....	27
Slika 9. Povezanost vrijednosti PV i vremena zgrušavanja u EXTEM testu	27

1. UVOD

1.1. Hemostaza

Sustav hemostaze u fiziološkim uvjetima za cilj ima održati krv u tekućem stanju, dok pri ozljedi krvne žile reagira burnom reakcijom kako bi se zaustavilo krvarenje na mjestu oštećenja endotela (1). Uredna hemostaza jest skladna i osjetljiva ravnoteža između patoloških stanja hiperkoagulabilnosti i hipokoagulabilnosti cirkulirajuće krvi. Odvija se u pet faza koje čine: kontrakcija krvne žile, adhezija i agregacija trombocita, stvaranje fibrinskog ugruška, stvaranje netopljivog fibrina i fibrinoliza, koja uključuje razgradnju ugruška i rekanalizaciju. Elementi međusobno povezanih reakcija hemostaze jesu: endotel krvne žile, trombociti i čimbenici zgrušavanja (2). Pravilna ravnoteža između prokoagulacijskih sustava i antikoagulacijskih sustava kritična je za održavanje pravilne hemostaze te izbjegavanje patoloških stanja poput krvarenja ili tromboze (3).

1.1.1. Primarna hemostaza

Primarna hemostaza podrazumijeva kontrakciju krvne žile, agregaciju trombocita te stvaranje trombocitnog čepa (4). Riječ je o odgovoru organizma na ozljedu krvne žile i krvarenje. Nakon ozljede uslijedi vazokonstrikcija malih arterija i arteriola, što dovodi do usporavanja krvnog optoka u području ozljede. Kod velikih ozljeda, vazokonstrikcija sprječava iskrvarenje (5).

Usporena cirkulacija omogućit će sljedeću fazu hemostaze, odnosno kontaktnu aktivaciju trombocita i čimbenika zgrušavanja. Trombociti izlučuju vazoaktivne amine i TXA₂ koji dodatno potiču vazokonstrikciju. Potaknuti vWF-om, trombociti se priljubljuju na okolno vezivno tkivo. Reakcija s kolagenom te stvoreni trombin na mjestu ozljede, potiču priljubljene trombocite na oslobađanje sadržaja granula, istodobno aktiviraju sintezu trombocitnog prostaglandina uslijed čega nastaje TXA₂. Trombociti otpuštaju i ADP koji će dovesti do njihovog bubrenja i agregacije. Budući da trombociti stalno ulaze na mjesto ozljede, konstantno se zbiva proces njihove agregacije, što dovodi do nastanka primarnog ugruška koji vrlo brzo prekrije okolno ozljedom izloženo vezivno tkivo. Ovakav stvoreni ugrušak dostatan je za privremenu kontrolu krvarenja. Za konačni stabilni ugrušak potreban je fibrin, koji se stvara u sustavu zgrušavanja i koji se zatim pridodaje trombocitnom ugrušku (5).

1.1.2. Sekundarna hemostaza

Sekundarna hemostaza odnosi se na taloženje netopivog fibrina, nastalog u proteolitičkoj koagulacijskoj kaskadi, koji tvori mrežu ugrađenu u i oko trombocitnog čepa, što će imati ulogu u jačanju i stabilizaciji krvnog ugruška (4). Glavna uloga sustava zgrušavanja jest stvaranje fibrina. Tradicionalno se proces aktivacije sustava zgrušavanja dijeli na vanjski i unutarnji sustav zgrušavanja, dok u stvarnoj ozljedi jasna podjela ne postoji (5).

Vanjski put jest glavni put aktivacije sustava zgrušavanja. Aktivacija počinje izlaganjem TF-a krvi, što se i događa nakon ozljede endotela. Aktivirani FVII cirkulira u krvi te njihovim vezanjem za TF u prisutnosti kalcija započinje aktivacija sustava zgrušavanja. Kompleks TF/FVIIa aktivira FIX i FX, koji povratno aktiviraju dodatne količine FVIIa. FXa i FVa potiču stvaranje malih količina trombina. Navedeni proces odigrava se na membrani endotelne stanice ili fibroblasta, a predstavlja proces inicijacije. Nakon toga uslijedi faza amplifikacije, u kojoj nastali trombin dovodi do aktivacije i adhezije trombocita te se aktiviraju FV, FVIII i FXI na površini trombocita. Zatim, FIXa s kofaktorom FVIIIa stvara kompleks FIXa/FVIIIa (engl. *tenase complex*), koji pretvara FX u FXa na površini aktiviranih trombocita. Potom FXa i FVa stvaraju kompleks FXa/FVa (engl. *protrombinase complex*), koji protrombin pretvara u trombin. U fazi propagacije velike količine trombina nastaju na negativno nabijenoj membrani aktiviranog trombocita. Trombin posreduje pretvorbu fibrinogena u fibrin te djeluje kao katalizator u pretvorbi FXIII u aktivni oblik koji tvori stabilni ugrušak (5).

Aktivacija FX s kompleksom FVIIa/TF kratkog je vijeka zbog prisutnosti inhibitora sustava zgrušavanja, tFPI, čiji je zadatak regulacija FVIIa/TF kompleksa i katalitičke aktivnosti FXa. Drugi fiziološki inhibitor sustava zgrušavanja jest antritrombin, plazmatski glikoprotein, koji neutralizira trombin, faktore IXa, Xa, XIa i XIIa. Inhibicijski učinak na serinske proteaze pokazuje i niz drugih bjelančevina, kao što su protein C, alfa-2 makroglobulini, alfa-2 antiplazmin, C1 inhibitor esteraze i alfa-1 antitripsin (5).

1.1.3. Fibrinoliza

Fiziološki proces odstranjivanja neželjenih, netopljivih depozita fibrina enzimskim cijepanjem, pri čemu nastaju topljivi fibrinski fragmenti, naziva se fibrinoliza. Ona je normalan hemostatski odgovor na oštećenje krvožilja. Plazminogen razgrađuje fibrin u razgradne produkte, a u krvi i tkivnoj tekućini nalazi se kao proenzim kojeg aktivatori pretvaraju u aktivni oblik plazmin. Aktivatori plazminogena mogu biti unutarnji, iz stjenke krvne žile i krvi poput FXII i FXI i vanjski, iz tkiva poput tPA ili streptokinaze. Istodobno, zbog aktivacije plazminogena i tPA, počinje i autodigestija ugruška (5).

1.2. Poremećaji hemostaze

Promjena bilo kojeg dijela procesa hemostaze može dovesti do neravnoteže s posljedičnim krvarenjem ili trombozom, ili pak do poremećaja s istovremenim zgrušavanjem i krvarenjem (DIK). Poremećaji hemostaze mogu biti nasljedni ili stečeni. Nasljedne poremećaje obilježava manjak ili funkcionalni nedostatak obično jednog čimbenika zgrušavanja ili inhibitora. Stečeni poremećaji pojavljuju se u različitim bolestima i kliničkim stanjima, a obilježava ih najčešće istodobni manjak više čimbenika zgrušavanja kao posljedica smanjenog stvaranja, povećane potrošnje, povećanog gubitka, djelovanja inhibitora ili kombinacije navedenih uzroka (2). Mnogi kritično bolesni pacijenti razvijaju hemostatske poremećaje koji mogu sezati od izolirane trombocitopenije ili produljenih globalnih testova zgrušavanja do kompleksnih poremećaja poput DIK-a (6). U JIL-u najčešći hematološki poremećaji jesu anemija i trombocitopenija (7).

Prekomjerno krvarenje tijekom operacije ili nekog drugog invazivnog zahvata u osobe koja je prvotno imala uredne nalaze hemostaze, upućuje na njezin poremećaj. Pojačano postoperativno krvarenje najčešće je uzrokovano operativnim zahvatom, iako može biti posljedica poremećaja bilo koje faze zgrušavanja (2).

1.2.1. Poremećaji zgrušavanja u traumatiziranog bolesnika

Hemoragični šok izazvan gubitkom krvi, glavni je uzrok smrtnosti u teško ozlijeđenih bolesnika. Gubitku krvi doprinosi intrinzična disregulacija sustava zgrušavanja krvi koja je nazvana akutnom traumatskom koagulopatijom (8). U 10-25 % teško ozlijeđenih bolesnika uočen je nastup koagulopatije unutar nekoliko minuta od nastale teške traume. Patofiziologija u podlozi ovog stanja nije u potpunosti shvaćena, ali smatra se da uključuje tkivnu traumu i sistemsku hipoperfuziju, što vodi k aktivaciji endotelnog proteina C, nakon čega uslijedi brza antikoagulacija i fibrinoliza. Ovaj fenomen povezan je s četverostrukim porastom smrtnosti, povećanim transfuzijskim zahtjevima i zatajivanjem organa (9).

Glavni pokretači akutne traumatske koagulopatije karakterizirani su tkivnom hipoperfuzijom, upalom i akutnom aktivacijom neurohumoralnog sustava. Hipoperfuzija dovodi do aktivacije proteina C sa cijepanjem aktiviranih faktora V i VIII i inhibicije PAI-1 s posljedičnom hiperfibrinolizom. Oštećenje endotela i aktivacija dovode do degradacije Weibel-Paladeovog tjelešca i glikokaliksa povezanih s autoheparinizacijom. Nasuprot tome, postoji i jatrogena koagulopatija, koja se javlja sekundarno zbog terapijske nadoknade volumena, koja dovodi do acidoze, hipotermije i hemodilucije (10).

1.2.2. Perioperacijski poremećaji zgrušavanja krvi

Patološko krvarenje ili tromboza nerijetko kompliciraju kirurške postupke. Iako su brojne ovakve komplikacije povezane izravno s narušavanjem anatomskih odnosa tijekom kirurškog zahvata, mogu biti uzrokovane i hemostatskim poremećajima (11). Ukoliko kirurški zahvat dobro napreduje i kirurg može isključiti kirurške razloge za neočekivano krvarenje, krvarenje ipak može biti posljedica anatomskih defekata stijenke krvne žile, padanja ligature, farmakološke terapije ili poremećaja hemostaze, koji mogu biti stečeni ili nasljedni (12).

Kirurški zahvat i povezana trauma tkiva vode k različitim akutnim promjenama u hemostatskom sustavu, čiji je cilj povećanje stvaranja ugruška i time smanjenje gubitka krvi. Kirurški rez uzrokuje otpuštanje TF-a iz endotela i drugih tkiva, što započinje proces zgrušavanja. Kompleksi antitrombina sa stvorenim trombinom brzo se troše tijekom kirurškog zahvata, doprinoseći hiperkoagulabilnosti koja je proporcionalna opsegu traume tkiva. Kirurški zahvat utječe akutno i na razinu fibrinolitičkih čimbenika, a sveobuhvatni učinak je privremeno narušavanje fibrinolize. Lijekovi primijenjeni tijekom operativnog zahvata, okolni uvjeti i kirurška tehnika, također utječu na hemostazu (12).

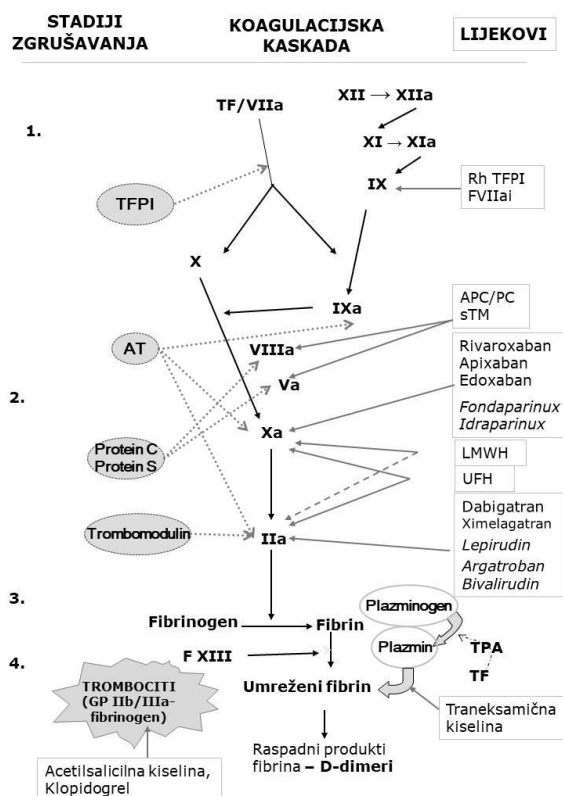
Intraoperacijsko krvarenje najčešće je uzrokovano strukturnim defektima, viškom antikoagulansa, hiperfibrinolizom ili generaliziranim i teškim poremećajima hemostaze, poput DIK-a. Rano postoperativno krvarenje obično je znak nedostatne kirurške hemostaze. Unutar 2 dana od kirurškog zahvata, krvarenje može uputiti na defekt u primarnoj hemostazi, kao što su značajna trombocitopenija (broj trombocita manji od $50 \times 10^9 /L$) ili trombocitna disfunkcija. Oboje mogu biti nasljedni ili stečeni poremećaji. Blagi do umjereni nasljedni poremećaji zgrušavanja, kao što je Von Willebrandova bolest, mogu se prezentirati ranim krvarenjem. Odgođeno postoperativno krvarenje (nastup između 2 do 7 dana od kirurškog zahvata) može se pojaviti zbog prethodno navedenih uzroka, no i uz poremećaje u sekundarnoj hemostazi, uključujući čimbenike zgrušavanja, fibrinogen ili bolesti vezivnog tkiva. Primjeri stanja povezanih s odgođenim krvarenjem uključuju nedostatak vitamina K, multiorgansko zatajenje, ponovno uvođenje antitrombocitnih lijekova ili antikoagulacije (12).

1.2.3. Tromboprofilaksa

Venska tromboembolija (VTE) najčešća je vaskularna bolest nakon akutnog infarkta miokarda i moždanog udara. Predstavlja dva glavna klinička događaja - DVT i PE, koji često čine jedinstvenu kliničku sliku u kojoj PE slijedi DVT (13). VTE je česta i potencijalno životno ugrožavajuća komplikacija koja se javlja od 4 do 15 % bolesnika koji su primljeni u JIL, unatoč rutinskoj primjeni farmakološke profilakse. Rizik za vensku tromboemboliju u teških bolesnika značajan je i pod utjecajem nekoliko čimbenika, uključujući poremećaje u podlozi, trajanje mehaničke ventilacije i duljinu boravka u JIL-u (14).

U razvoju VTE ključnu ulogu imaju stečeni i nasljedni rizični čimbenici. Neki od stečenih čimbenika rizika jesu: fraktura (kuka ili noge), veliki kirurški zahvati (posebice ortopedski, abdominalni i torakalni kirurški zahvati), velika trauma, trajni venski kateter, srčano zatajenje, respiratorno zatajenje, maligna bolest, kemoterapija, hormonska nadomjesna terapija, trombofilija, trudnoća/postpartalno razdoblje, produljena imobilizacija, dob (>40 godina), pretilost, prethodna VTE. Nadalje, razni nasljedni čimbenici pridonose pojavnosti VTE, kao što su: nedostatak antitrombina, proteina C i njegovog kofaktora proteina C, nedostatnost antikoagulacijskih puteva, mutacije faktora V Leiden (rezistencija na djelovanje aktiviranog proteina C), protrombin G20210A mutacija i hiperhomocisteinemija (15, 16).

Perioperacijska tromboprofilaksa sastoji se iz osnovnih mjera, mehaničke i farmakološke tromboprofilakse. Osnovne mjere tromboprofilakse jesu: rana mobilizacija, aktivne ili pasivne vježbe opsega pokreta i izbjegavanje dehidracije. Mehaničke metode tromboprofilakse uključuju gradirane kompresivno-elastične čarape, intermitentnu pneumatsku kompresiju i postavljanje filtra u donju šuplju venu (IVCF) (16, 17). U slučaju kirurških bolesnika sa srednjim ili visokim rizikom od pojave VTE, treba razmotriti primjenu farmakološke tromboprofilakse (17). Najčešći profilaktički lijekovi jesu: acetilsalicilna kiselina, heparin, antagonisti vitamina K (varfarin) i inhibitori faktora Xa (Slika 1) (18).



Slika 1. Koagulacijska kaskada s oznakom mjesta učinka lijekova, preuzeto iz Kvolik S, Petričević-Sinčić J. Liječenje poremećaja sastava krvi i zgrušavanja krvi u JIL-u (7), s dopuštenjem autora

UFH se veže za antitrombin, tvoreći kompleks koji ima snažan inhibicijski učinak na trombin i koagulacijske faktore IXa i Xa. Kod bolesnika koji primaju UFH, treba strogo kontrolirati APTV. LMWH inhibiraju faktor Xa, dok im je učinak na trombin slabiji od učinka UFH. Razine LMWH mogu se odrediti na temelju anti-faktor Xa aktivnosti. Uz primjenu heparina, veže se pojava sustavnog stanja povećane sklonosti zgrušavanju krvi, koju nazivamo heparinom induciranom trombocitopenijom (HIT). U slučaju krvarenja, primjenjuje se specifični antagonist heparina, protamin sulfat. Sintetski polisaharid fondaparinuks čvrsto se veže za antitrombin i pokazuje visoku i specifičnu aktivnost, tako da djelotvorno inaktivira faktor Xa. Rivaroksaban jest prvi oralno aktivni inhibitor faktora Xa u kliničkoj uporabi te njegova primjena ne zahtijeva rutinski nadzor. Izravni inhibitori trombina djeluju antikoagulantno, tako da se izravno vežu na aktivno mjesto trombina te inhibiraju njegove „nizvodne“ učinke. Lijekovi iz ove skupine jesu: dabigatran, temelagatran, argatroban, rekombinantni hirudin (lepirudin), efegatran i PEG-hirudin. Dabigatran se primjenjuje oralno, dok se argatroban daje intravenski, uz kontrolu APTV-a (19).

Kumarinski antikoagulansi (varfarin) blokiraju γ -karboksilaciju glutamatnih ostataka na protrombinu i faktorima VII, IX i X, a također i na endogenim antikoagulansima, proteinu C i proteinu S. Varfarin priječi redukciju inaktivnog vitamin K epoksida natrag u aktivni hidrokinonski oblik. Slobodno prelazi placentarnu barijeru i može uzrokovati krvarenja u fetusu. Učinak im se procjenjuje mjerenjem produljenja PV-a. Terapijski učinak postignut je kada je PV 2–3. Pretjerani antikoagulantni učinak i krvarenja uzrokovana varfarinom mogu se zaustaviti prekidom liječenja i primjenom oralnog ili parenteralnog vitamina K, SSPL, PCC i rVIIa (19).

Antitrombocitni lijekovi postižu učinak inhibicijom agregacije trombocita. Acetilsalicilna kiselina inhibira sintezu prostaglandina TXA₂ inhibicijom ciklooksigenaze, klopidogrel i tiklopidin smanjuju agregaciju trombocita inhibirajući o ADP-u ovisni put njihove aktivacije, dok abciximab, eptifibatid i tirofiban djeluju blokadom glikoproteinskih IIB/IIIa receptora na trombocitima (19).

1.3. Koagulacijski monitoring

1.3.1. Standardni koagulacijski monitoring

Standardni koagulacijski testovi (SCT), uključujući broj trombocita, razinu fibrinogena u plazmi, INR, APTV, TV i PV, glavno su uporište u procjeni preoperativnih hemostatskih odstupanja i u predviđanju potrebe za transfuzijom (20).

PV mjeri vrijeme potrebno za stvaranje fibrina nakon aktivacije faktora VII. Mjera je integriteta vanjskog i zajedničkog puta zgrušavanja (21). Koristi se za detekciju nedostatka faktora VII, V, X, protrombina, i fibrinogena. Ima ulogu i u praćenju antikoagulacijskih učinaka terapije varfarinom uz pomoć INR-a (22). U ovom testu plazmi se dodaju velike količine tromboplastina (tkivnog faktora), fosfolipida i kalcija (23). PV pomaže u dijagnozi mnogih klinički značajnih poremećaja, poput teškog izoliranog nedostatka čimbenika zgrušavanja ili kombiniranih poremećaja zbog zatajenja jetre, nedostatka vitamina K, dilucijske ili potrošne koagulopatije. Produljeni PV pojavljuje se i kod niskih koncentracija fibrinogena ($<0.5 \text{ gL}^{-1}$) te kod primjene inhibitora trombina (heparin, hirudin) (24).

INR je ustanovljen kao način standardiziranja mjerenja protrombinskog vremena. Za svaki pripravak tkivnog faktora proizvođač odredi internacionalni indeks osjetljivosti (ISI, prema engl. *international sensitivity index*), koji označava aktivnost tkivnog faktora u odnosu

na standardni uzorak. ISI obično varira između 1,0 i 2,0. INR je omjer protrombinskog vremena u ispitanikovoju krvi i u normalnom kontrolnom uzorku, potenciran na vrijednost ISI-a:

$$INR = \left(\frac{PV_{uzorak}}{PV_{normalno}} \right)^{ISI}$$

Normalni raspon INR u zdrave osobe je 0,9 do 1,3. Visoka razina INR (npr. 4,0 do 5,0) upućuje na veliki rizik od krvarenja, dok niski INR (npr. 0,5) sugerira mogućnost nastanka ugruška (3).

APTV mjeri vrijeme potrebno za stvaranje fibrina nakon inicijacije unutarnjeg puta zgrušavanja (21). Mjera je unutarnjeg i zajedničkog puta zgrušavanja te je dizajniran primarno za detekciju nedostatka faktora VIII, IX, i XI. Koristi se i kao metoda praćenja terapije intravenskim UFH (22). Izolirano produljenje APTV-a upućuje na poremećaje unutrašnjega puta, osobito XII, XI, IX ili VIII. Produljenje obaju vremena, PV-a i APTV-a, upućuje na nenormalnosti zajedničkoga puta (faktore X ili V, protrombin ili fibrinogen). Često je to znak kombiniranoga manjka u vanjskom i unutrašnjem putu. Ovo posljednje događa se pri liječenju heparinom, dugotrajnom liječenju varfarinom, pri manjku vitamina K, u uznepredovalim bolestima jetara, u DIK-u i pri dilucijskoj koagulopatiji (7). TV mjeri vrijeme potrebno za pretvorbu fibrinogena u fibrin u prisutnosti trombina (21). Produljeno trombinsko vrijeme može biti povezano s hipofibrinogenemijom i disfibrinogenemijom te heparinskom terapijom (23).

Normalan raspon fibrinogena ($1,5\text{--}4,0 \text{ g l}^{-1}$) razlikuje se između pojedinaca te se povećava tijekom upale jer je reaktant akutne faze. Dokazi upućuju kako je razina $> 2,0 \text{ g l}^{-1}$ potrebna za zadovoljavajuću stabilizaciju fibrinskog ugruška. Claussov test najčešće je rabljena metoda i trenutni zlatni standard za mjerenje razine fibrinogena (22). Broj trombocita treba uvijek provjeriti kod perioperacijskog krvarenja. Normalan broj trombocita je između 150 i $400 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$. Ovim se testom ne dobivaju informacije o trombocitnoj funkciji i njihovom hemostatskom učinku (22).

SCT loše reflektiraju *in vivo* hemostazu jer se mijenjaju tek kada je manjak čimbenika zgrušavanja veći od 50 %. SCT testovi rade se iz uzoraka plazme, stoga ne uzimaju u obzir interakcije čimbenika zgrušavanja s trombocitima, elementima krvnih stanica te vaskularnim endotelom. Ne mjere utjecaj hipotermije jer se testovi izvode pri temperaturi od 37°C . Zbog toga se kompleksni i multifaktorijalni poremećaji hemostaze, koji se mogu vidjeti kod krvarenja zbog traume, postpartuma, bolesti jetara te postoperacijski, teško analiziraju SCT-om. Veliki nedostatak korištenja centraliziranih laboratorijskih testova koagulacije jest vrijeme potrebno

za dobivanje rezultata. Idealno, u vođenju nadoknade krvnih pripravaka, potrebno je praćenje hemostaze u stvarnom vremenu, no testovi koagulacije dostupni su tek 30-60 minuta od uzimanja uzorka. SCT ne daju informacije o funkciji trombocita ili fibrinogena ili o stupnju hiperfibrinolize. Nadalje, ovi testovi ne bi se trebali sami koristiti u perioperacijskom praćenju jer svaki od njih pruža informacije o određenom dijelu hemostatskog procesa, a ne daje cjelokupnu sliku stanja. Uz sve navedeno, prisutni su i metodološki problemi poput razlike u osjetljivosti reagensa za testove, velike varijabilnosti između laboratorija, utjecaj operatera te nedovoljna standardizacija. Ključni nedostatak ovih testova jest činjenica da ostaju loš prediktor krvarenja i mortaliteta. Također, postoji loša korelacija između težine poremećaja koagulacije i količine krvnih pripravaka koje bolesnik primi (22, 25).

1.3.2. Rotacijska tromboelastometrija

Rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) i tromboelastografija (TEG) predstavljaju viskoelastične hemostatske testove (VHA) iz pune krvi na mjestu skrbi bolesnika (engl. *Point of care tests*) koji omogućavaju globalno mjerenje procesa stvaranja te razgradnje ugruška u stvarnom vremenu (26). ROTEM jest moderna modifikacija TEG tehnologije koju je izvorno opisao Hartert 1948. godine (27). ROTEM dinamički procjenjuje stvaranje ugruška i fibrinolizu, kontinuiranim mjerenjem i grafičkim prikazom kinetike svih stadija stvaranja ugruška (inicijacije, propagacije, snage i razgradnje) (28). Od stvaranja do lize ugruška, varijable ROTEM-a jesu: vrijeme zgrušavanja (CT), vrijeme stvaranja ugruška (CFT), alfa kut, maksimalna čvrstoća ugruška (MCF) i maksimalna liza ugruška (ML) (25).

CT odgovara vremenu od početka analize do početka stvaranja ugruška. Tijekom ove faze procjenjuju se čimbenici zgrušavanja, kao i učinak heparina. CFT razdoblje jest razdoblje koje uslijedi nakon CT-a do postizanja određene čvrstoće, i predstavlja kinetiku stvaranja trombina, polimerizacije fibrina i stabilizacije ugruška koji uključuju trombocite, fibrinogen i faktor XIII. Alfa kut jest kut koji opisuje stanje bolesnikove koagulabilnosti. Što je kut oštriji, to je hipokoagulabilnije stanje; što je kut tuplji, veća je tendencija prema hiperkoagulabilnosti. MCF jest sljedeće razdoblje nakon CFT-a, a označava maksimalnu amplitudu grafa. Uključuje interakcije između trombocita, fibrinogena i faktora XIII. Upućuje na konzistenciju ili kvalitetu ugruška te odražava bolesnikovo stanje koagulabilnosti. A05 do A30 predstavljaju čvrstoću ugruška prema amplitudi između 5 i 30 minute. ML jest smanjenje čvrstoće ugruška nakon MCF-a. Ugrušak je stabilan ako je ML manji od 15 % ili je prisutna hiperfibrinoliza kada je ML veći od 15 % (25).

Pet je dostupnih testova za analizu ROTEM-a u stvarnom vremenu - INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTTEM, APTEM. Kod INTEM-a aktivacija se događa u kontaktnoj fazi elagičnom kiselinom. Osjetljiv je na čimbenike unutarnjeg puta zgrušavanja. Procjenjuje faktore XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I te vWF. CT je osjetljiviji na UFH > 0.15U/mL u krvi. Kod EXTEM-a aktivacija se događa tromboplastinom ili tkivnim faktorom. Stvaranje ugruška nastupa unutar 70 sekundi. Najosjetljiviji je na fibrinolizu. Test je probira za vanjski put zgrušavanja (vitamin K ovisne faktore : II, VII, IX, X). CT je manje osjetljiv na heparin (>4U/mL UFH u krvi). Kod FIBTEM-a aktivacija je slična kao u EXTEM-u. Dodatak citohalazina D inhibira trombocitnu funkciju, što omogućava izoliranu aktivaciju fibrinogena. Nastali ugrušak ovisi samo o stvaranju i polimerizaciji fibrina. Kod HEPTTEM-a aktivacija je slična kao u INTEM-u. Dodatak heparinaze razgrađuje heparin prisutan u uzorku. Razlika pri usporedbi HEPTTEM i INTEM CT vrijednosti potvrđuje prisutnost heparina, koji inače predstavlja manjak čimbenika zgrušavanja. Kod APTEM-a aktivacija je kao u EXTEM-u. Dodatkom aprotinina reagensu, dolazi do inhibicije fibrinolize. Ukoliko je prisutna razlika u ML vrijednosti u odnosu na EXTEM, potvrđuje hiperfibrinolizu (ML > 15 %) (25).

VHA su postali temelj za postavljanje dijagnoze i postupanje s bolesnikom koji ima tešku hemoragijsku bolest. ROTEM nadopunjuje nedostatke standardnih koagulacijskih testova jer omogućava brze rezultate, pravilnu informaciju o dinamici stvaranja, stabilizaciji i razgradnji ugruška, odražavajući *in vivo* hemostazu uz postelju bolesnika (25). Upravo prednosti ROTEM-a, u odnosu na standardne koagulacijske testove, potiču njegovu upotrebu u JIL-u, odjelima hitne medicine i u operacijskim salama (29, 30). Posljednjih nekoliko godina, ROTEM se koristi radi procjene globalne funkcije koagulacije te za nadzor i vođenje terapije hemostatskih poremećaja i zahtjeva za transfuzijom alogenih krvnih pripravaka u raznolikim stanjima karakteriziranim teškim krvarenjem, uključujući velike kirurške zahvate, kardiokirurgiju, transplantaciju jetre, opstetričko krvarenje i traumu, naročito kod bolesnika s niskim razinama fibrinogena (28, 31). Uočeno je kako u kardiokirurgiji, opstetričkoj kirurgiji i dječjoj kirurgiji primjena ROTEM-a te terapija na temelju njegovih rezultata, mogu smanjiti transfuziju krvnih pripravaka te smanjiti troškove liječenja. Iako se tromboelastometrijom mogu detektirati hiperkoagulabilna stanja, ne koristi se često u predviđanju tromboze, već u prilagodbi antitrombotske terapije. Navedeno može biti posljedica činjenice da ROTEM ne odražava u potpunosti učinke LMWH i novih oralnih antikoagualcijskih lijekova (31). Nedostaci tromboelastometrije uključuju činjenicu da normalna krivulja ne isključuje

poremećaje u sustavu zgrušavanja, ne otkrivaju se poremećaji adhezije, kao ni kirurško krvarenje (2).

1.4. Terapijske odluke u jedinici intenzivnog liječenja

1.4.1. Perioperacijska nadoknada krvnih pripravaka

U današnje vrijeme transfuzijsko liječenje zasnovano je na načelima usmjerene transfuzije što znači nadoknada upravo onog krvnog sastojka koji je bolesniku potreban (32). Svrha transfuzijskog liječenja nije podizanje razine sastojka krvi koji se nadoknađuje na normalne vrijednosti, nego na vrijednosti koje zadovoljavaju fiziološke potrebe (33). U transfuzijskom liječenju primjenjuju se sljedeći krvni pripravci: KE, trombocita, SSPL i krioprecipitat te derivati plazme dobiveni njezinim frakcioniranjem: čimbenici zgrušavanja (FIX, FVIII i vWF, FVII, protrombinski kompleks, fibrinsko ljepilo), imunoglobulini i albumin (34). Koriste se i hemostatski lijekovi koji utječu na smanjenje gubitka krvi i time ujedno smanjuju i potrebu za transfuzijom krvi. U hemostatske lijekove ubrajamo dezmpresin i antifibrinolitike (epsilonaminokapronska kiselina, traneksamična kiselina i aprotinin) (2). Transfuzijom koncentrata eritrocita podiže se kapacitet krvi za prijenos kisika koji je smanjen zbog gubitka mase eritrocita ili zbog smanjenog stvaranja eritrocita (2). Koncentrati trombocita indicirani su u terapiji krvarenja kao posljedice trombocitopenije ili abnormalne funkcije trombocita (35). Svježe smrznuta plazma povećava volumen, no primarno se koristi kod nedostatka čimbenika zgrušavanja, posebice u bolesnika s koagulopatijom izazvanom traumom, masivnim krvarenjem ili kod komplikacija antikoagulantne terapije. Krioprecipitat se obično koristi kao terapija nedostatka fibrinogena (36).

Posebnu pozornost prije operacije zahtijevaju bolesnici s anemijom, trombocitopenijom ($<150 \times 10^9$ mL), nasljednim ili stečenim poremećajem hemostaze te bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i antikoagulantne lijekove (34). Potencijalni rizici transfuzije alogene krvi jesu: prijenos krvlju prenosivih zaraznih bolesti, reakcije na transfuziju krvi, imunomodulacijski učinak, sepsa zbog zagađenja krvnog pripravka, izostanak očekivanog terapijskog odgovora (2). Teško krvarenje i transfuzija krvnih pripravaka povezuju se s povećanim morbiditetom, mortalitetom, duljim boravkom u JIL-u te troškovima (37).

1.4.2. Perioperacijska tromboprofilaksa

Bolesnici u JIL-u skloni su razvoju VTE. Preporuča se tromboprofilaksa s LMWH ili UFH, pri čemu prednost treba dati LMWH (14).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Usporediti terapiju kod bolesnika kod kojih je rađen monitoring koagulacije primjenom ROTEM-a sa terapijom kod istih bolesnika koja bi se radila na temelju standardnog koagulograma
2. Zabilježiti količinu krvnih pripravaka koja bi se dala temeljem obaju metoda
3. Zabilježiti započinjanje ili odustajanje od tromboprolifakse temeljem rezultata obaju metoda
4. Zabilježiti podudarnost i konverziju terapije u obje skupine bolesnika

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Materijali

Za ovaj rad dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek od 13.12.2017. broj: R2:19189-7/2017.

U ovom retrospektivnom kohortnom istraživanju analizirane su kliničke slike bolesnika, njihovi postojeći nalazi te su uspoređene terapijske odluke dobivene metodama koagulacijskog monitoringa temeljem standardnog koagulograma i ROTEM-a. Na osnovi koagulacijskih nalaza te važećih terapijskih smjernica prepisana je terapija te je uspoređena između dvaju primijenjenih metoda. Analizirani su rezultati koagulacijskog laboratorija 63 bolesnika na Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od siječnja 2016. godine do siječnja 2018. godine te su prema dobivenim rezultatima izdvojene povijesti bolesnika kojima je rađen i ROTEM i standardni koagulogram.

3.2. Metode

Analizom povijesti bolesti uspoređeni su demografski podatci (spol, dob) i laboratorijski nalazi (leukociti, trombociti, hemoglobin, CRP, kreatinin i urea) bolesnika kojima je rađen koagulacijski monitoring standardnim koagulogramom i ROTEM-om. Kod svih pacijenata zabilježen je razlog prijema u JIL, duljina boravka na odjelu, status tj. operativno ili konzervativno liječen bolesnik, povijest ranijeg krvarenja, nalaz koagulograma (PV, APTV, TV, fibrinogen) i ROTEM-a (EXTEM, INTEM, FIBTEM ili APTEM), terapijske metode i preživljenje. Na osnovi koagulacijskih nalaza te važećih terapijskih smjernica istraživač je prepisao terapiju te je ista uspoređena između dviju skupina. U trenutku stvaranja zaključaka o potrebi terapije istraživač nije znao koja terapija je bila zaista primijenjena kod pacijenta. Usporedila se podudarnost terapije prema rezultatima jedne i druge dijagnostičke pretrage. Za podatke (ulazna dijagnoza, komorbiditeti, ordinirana terapija u JIL-u, operativni zahvati te laboratorijski pokazatelji, klinički ishod) kod kojih je očekivana razlika između mlađih (≤ 59 godina) i starijih (≥ 60 god) pacijenata napravljena je usporedba.

3.3. Statističke metode

Sva obrada podataka obavljena je uporabom statističkog programa IBM SPSS Statistics for Windows, inačica 20.0. 2011, proizvođača IBM Corp. NY, SAD. Kontinuirane varijable su prikazane aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom s pripadnim interkvartilnim rasponom. Za nominalne varijable iskazan je ukupan broj u odnosu na skupinu.

Korištene statističke metode jesu Studentov t-test i χ^2 test ili Fisherov egzaktni test za usporedbe s malim brojem ishoda. Za utvrđivanje razlika između dvaju nezavisnih uzoraka korišten je Mann-Whitneyjev U test za neparametrijsku raščlambu Distribucija podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Povezanost pojedinih vrijednosti s ishodima, analizirana je primjenom Pearsonove korelacije. Razina značajnosti je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. (38, 39)

4. REZULTATI

Retrospektivno istraživanje provedeno je na ukupno 63 bolesnika primljenih u JIL u razdoblju od siječnja 2016. godine do siječnja 2018. godine.

Od 63 bolesnika bilo je 42 (67 %) muškarca i 21 (33 %) žena. Medijan dobi ispitanika iznosio je 66 godina (interkvartilnog raspona 53-73), najmlađi bolesnik imao je 19 godina, a najstariji 81 godinu. Ispitanici su uspoređeni prema životnoj dobi: mlađi ispitanici (≤ 59 godina) i stariji ispitanici (≥ 60 godina). Njihova demografska obilježja prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1. Demografska obilježja ispitanika

	Mlađi ispitanici (n=15)	Stariji ispitanici (n=41)	P*
Spol [n (%)]			
Muškarci	15 (68)	27 (66)	
Žene	7 (32)	14 (34)	> 0,99*
Ukupno	22 (100)	41 (100)	
Dob [Medijan (interkvartilni raspon)]	48 (37-54)	70 (66-75)	< 0,001 †

* χ^2 test, † Mann-Whitneyjev U test

Najčešća ulazna dijagnoza ispitanika bila je respiracijska insuficijencija, prisutna kod 60 (95 %) ispitanika. Druge ulazne dijagnoze bile su cirkulacijska insuficijencija, stanje nakon operativnog zahvata te ostalo (status epilepticus, postpartalna hemoragija, traumatski šok, hemoragični šok, programski operativni zahvati, stanje nakon reanimacijskog zbrinjavanja). Uočeno je kako su stariji bolesnici nešto češće primljeni na JIL zbog stanja nakon operativnog zahvata, nego mlađi ispitanici. Ulazne dijagnoze ispitanika prema dobi prikazane su u Tablici 2. Prema dobivenim rezultatima nije bilo razlike po glavnoj ulaznoj dijagnozi između mlađih i starijih ispitanika.

Tablica 2. Ulazne dijagnoze ispitanika primljenih u JIL

Ulazne dijagnoze	Broj ispitanika		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
Respiracijska insuficijencija	21	39	> 0,99
Cirkulacijska insuficijencija	9	9	0,15
Stanje nakon operativnog zahvata	20	28	0,06
Ostalo	5	8	> 0,99

* χ^2 test

Bolesti krvožilnog sustava (44 %) i maligne bolesti (38 %) najčešći su komorbiditeti kod ispitivanih bolesnika. Kardiološke i vaskularne bolesti, kao i metaboličke i bubrežne bolesti, pojavljuju se kao komorbiditeti kod značajno većeg broja starijih ispitanika. Kod mlađih ispitanika značajno češći komorbiditeti jesu koagulopatije, neurološke te hepatobilijarne bolesti. Pojavnost komorbiditeta kod navedenih ispitanika navedena je u Tablici 3.

Tablica 3. Učestalost komorbiditeta kod ispitanika u JIL-u kojima je rađen standardni koagulacijski monitoring i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM)

Komorbiditeti	Broj ispitanika		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
Kardiološke bolesti	2	21	0,001
Vaskularne bolesti	2	26	< 0,001
Respiratorne bolesti	10	13	0,41
Metaboličke	1	14	0,01
Psijatrijske	6	4	0,08
Koagulopatije	12	6	0,001
Politrauma	8	10	0,39
Neurološke bolesti	10	8	0,04
Bubrežne bolesti	3	18	0,02
Gastrointestinalne bolesti	7	16	0,60
Hepatobilijarne bolesti	8	5	0,04
Sepsa	5	10	> 0,99
Maligne bolesti	9	15	0,79
Ostalo	2	11	0,12

* χ^2 test

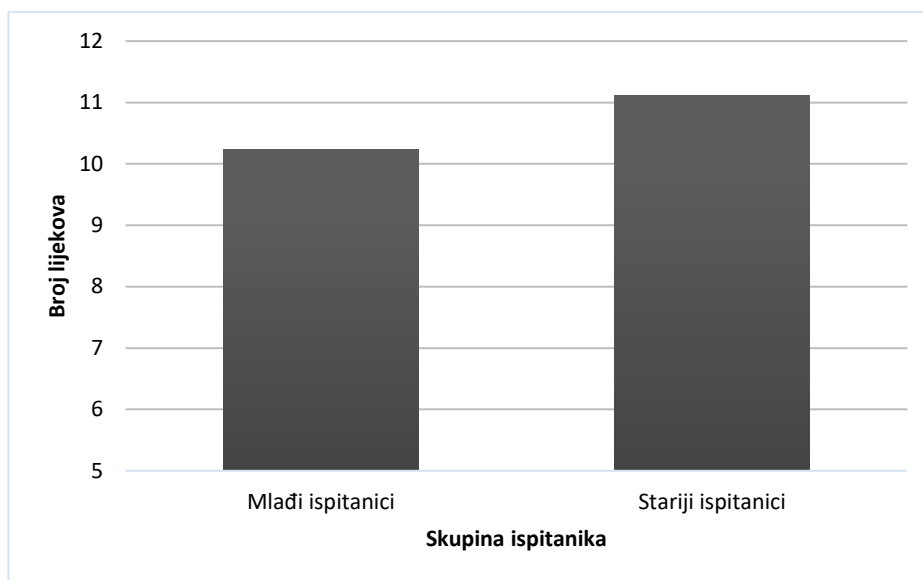
Kardiološki i vaskularni komorbiditeti koji se češće pojavljuju u starijih bolesnika jesu između ostalog: arterijska hipertenzija, akutni srčani udar, kardiomiopatije te bolesti perifernih krvnih žila. Metaboličke bolesti, poput šećerne bolesti te bubrežne bolesti, kao što je kronična bubrežna bolest, očekivano se češće pojavljuju u starijih ispitanika kao pridružene bolesti. U mlađih ispitanika češća je pojava koagulopatija, poput hemoragičnog šoka, te neuroloških komorbiditeta (subarahnoidalno krvarenje, edem mozga). Hepatobilijarne bolesti, poput ciroze jetre, lezije jetre te kolecistitisa, također su češće uočene u mlađih ispitanika. Prisutni komorbiditeti mogu utjecati na sustav hemostaze. U Tablici 4. prikazani su komorbiditeti podijeljeni prema organskim sustavima koji su bili prisutni u ispitivanih bolesnika.

Pronađena je značajna negativna korelacija između prisutnosti metaboličkih bolesti i politraume ($\rho = -0,271$, $P = 0,03$), kardioloških komorbiditeta i prisutnosti koagulopatija ($\rho = -0,334$, $P = 0,008$) te vaskularnih komorbiditeta i prisutnosti koagulopatija ($\rho = -0,354$, $P = 0,004$). Također, značajna povezanost nađena je između sepse i gastrointestinalnih komorbiditeta ($\rho = 0,505$, $P < 0,001$).

Tablica 4. Komorbiditeti kod ispitanika prema organskim sustavima

Kardiološke bolesti	Stanje nakon srčanog udara, akutni srčani udar, fibrilacija atrija, dilatacijska kardiomiopatija, kronična kardiomiopatija, koronarna bolest, stenoza aortalne valvule, insuficijencija trikuspidalne valvule, hematoperikard, sindrom tachy-brady, kardiogeni šok, angina pectoris, endokarditis
Vaskularne bolesti	Arterijska hipertenzija, disekcija aorte, aneurizma abdominalne aorte, aneurizma ilijačne arterije, embolija arterija udova, tromboza femoralne arterije, tromboza vena donjih udova, ishemija stopala
Respiratorne bolesti	Bronhopneumonija, edem pluća, astma, kronični bronhitis, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumotoraks, plućna hipertenzija, akutni respiratorni distress sindrom, hemoptiza,
Metaboličke bolesti	Šećerna bolest, hipotireoza
Psihijatrijske bolesti	Depresija, posttraumatski stresni poremećaj, kronični alkoholizam, psihoza, shizofrenija, pokušaj samoubojstva
Koagulopatije	Ijatrogeni poremećaj koagulacije, ostali poremećaji koagulacije, hemoragični šok, diseminirana intravaskularna koagulacija, policitemija rubra vera, trombocitopenija
Politrauma	Traumatski šok, kontuzija prsnog koša, dijastaza simfize, frakture, opekline , ruptura slezene
Neurološke bolesti	Stanje nakon moždanog udara, epilepsija, hemipareza, Parkinsonova bolest, maligni neuroleptični sindrom, edem mozga, subarahnoidalno krvarenje, koma, ishemijski moždani udar, disfazija, cervikobrahijalni i lumbosakralni sindrom, meningitis
Bubrežne bolesti	Kronična bubrežna bolest, akutna bubrežna ozljeda, policistični bubrezi, stanje nakon transplantacije bubrega
Gastrointestinalne bolesti	Želučani ulkus, kronični gastritis, varikoziteti jednjaka, ileus, perforacija kolona, akutni difuzni peritonitis, krvarenje iz probavnog trakta, hematoperitoneum, dezmoidni tumori, angiodisplazija kolona, Gardnerov sindrom, gangrena tankog crijeva, gangrena rektuma
Hepatobilijarne bolesti	Ciroza jetre, lezija jetre, hepatosplenomegalija, akutni gangrenozni kolecistitis, koledokolitijaza, stanje nakon kolecistektomije,
Sepsa	Septični šok, sepsa, kandidemija
Maligne bolesti	Multipli mijelom, karcinom debelog crijeva, tumor bubrega, karcinom želuca, incidentalom, karcinom prostate, karcinom hipofarinksa, kronična mijeloproliferativna bolest, tumor nadbubrežne žlijezde, karcinom pluća, tumor mozga, retroperitonealni tumor
Ostalo	Korioamnionitis, urični artritis, hiperplazija prostate, urinarna retencija, nespecifični artritis, osteoporoza, stanje nakon mastektomije, stanje nakon amputacije, pretilost, sistemska bolest vezivnog tkiva

Svi ispitanici primali su više lijekova. Prosječan broj lijekova koji su ispitanici primili jest oko 10,81 (standardne devijacije 3,4); od najmanje 5 do najviše 19 lijekova. Nije uočena statistički značajna razlika u broju lijekova koji su ispitanici primili između mlađih i starijih ispitanika (Studentov t test, $P = 0,26$). Prosječan broj korištenih lijekova kod dobnih skupina ispitanika prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Prosječan broj lijekova koje ispitanici primaju po dobnim skupinama

Najkorištenija skupina lijekova jesu analgetici koje je primalo 60 (95 %) ispitanika. Broj ispitanika po skupinama lijekova koje koriste prikazan je na Slici 3.



Slika 3. Broj ispitanika koji koriste lijekove po skupinama lijekova

Iz podataka je vidljivo kako je veći broj starijih ispitanika primao vazoaktivnu potporu, antihipertenzive te koagulacijske lijekove, dok je veći broj mlađih ispitanika primao psihotropne lijekove. Statistički značajna razlika uočena je u primjeni antidiijabetika (χ^2 test, $P = 0,02$). Podatci o korištenju pojedinih lijekova kod ispitanika prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Korištenje lijekova kod ispitanika

Vrsta lijekova	Broj ispitanika		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
Antibiotici	20	37	> 0,99
IPP	19	37	0,69
Analgetici	21	39	> 0,99
Koagulacijski	13	30	0,27
Psihotropni	18	26	0,16
Vazoaktivni	9	26	0,11
Antihipertenzivi	10	25	0,29
Antidiijabetici	1	12	0,02
Kortikosteroidi	4	8	> 0,99
Ostalo	9	19	0,79

* χ^2 test

Lijekovi iz pojedinih skupina koje su ispitanici koristili navedeni su u Tablici 6. Iz priložene tablice možemo uočiti prisutnost pojedinih lijekova koji mogu utjecati na pojedine dijelove procesa hemostaze, poput svih navedenih koagulacijskih lijekova, neki antibiotici, antidepresivi posebice inhibitori ponovnog povrata serotonina, kortikosteroidi.

Tablica 6. Lijekovi korišteni kod ispitanika prema skupinama

Antibiotici	Penicilin, amoksicilin/klavulanska kiselina, piperacilin/tazobaktam, benzilpenicilin, moksifloksacin, cefazolin, cefuroksim, ceftazidim, cefepim, meropenem, vankomicin, gentamicin, eritromicin, amikacin, ciprofloksacin, metronidazol, colistin
IPP	Pantoprazol, esomeprazol
Analgetici	Tramadol, metamizol, paracetamol, meperidin, fentanil, morfij
Koagulacijski	Enoksaparin, acetilsalicilna kiselina, traneksamična kiselina, fraksiparin, klopidogrel, vitamin K, varfarin
Psihotropni	Midazolam, alprazolam, diazepam, propofol, olanzapin, zolpidem, venlafaksin, haloperidol, promazin, sertralin
Vazoaktivni	Noradrenalin, adrenalin, dobutamin, atropin
Antihipertenzivi	Furosemid, urapidil, spironolakton, bisoprolol, ramipril, enalapril, lizinopril, lerkandipin
Antidijabetici	Inzulin, metformin
Kortikosteroidi	Metilprednizolon, deksametazon, hidrokortizon, inhalacijski kortikosteroidi
Ostalo	Levotiroksin, tiamazol, oksitocin, okskarbazepin, fenobarbital, aciklovir, amiodaron, duodopa, metoklopramid, flukonazol, atorvastatin, hidroksikarbamid, tiotropij bromid, alopurinol, ciklosporin

Operativnima zahvatima podvrgnuto je 50 (79 %) ispitanika. Kod mlađih ispitanika 17 ih je bilo podvrgnuto operativnom zahvatu, a kod starijih ispitanika njih 33. Nema statistički značajne razlike u učestalosti operacija između dviju dobnih skupina ispitanika (χ^2 test, $P > 0,99$).

Najčešći operativni zahvati bili su abdominalni, traumatološki, kardiokirurški te drugi, poput neurokirurških, maksilofacijalnih, torakalnih, vaskularnih i ginekoloških operativnih zahvata. Iako je uočeno kako su u mlađih ispitanika nešto češći abdominalni i traumatološki operativni zahvati, a u starijih kardiokirurški, nije uočena statistički značajna razlika između dvije skupine. Vrste operacije kojima su podvrgnuti ispitanici prikazani su u Tablici 7. Uočeno je kako su žene rjeđe podvrgnute traumatološkim operativnim zahvatima, nego muškarci (χ^2 test, $P = 0,04$). Nađena je pozitivna korelacija između učinjenih abdominalnih operativnih zahvata i malignih bolesti prisutnih kod ispitanika ($\rho = 0,385$, $P = 0,002$).

Tablica 7. Vrste operacija kod ispitanika

Vrsta operacije	Dob ispitanika		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
Abdominalne operacije	9	13	0,58
Traumatološke operacije	7	6	0,19
Kardiokirurške operacije	1	6	0,41
Ostalo	4	9	0,76

* χ^2 test

Krvarenje u anamnezi zabilježeno je u 28 (44 %) ispitanika, od toga kod 11 ispitanika iz skupine mlađih te 17 u skupini starijih ispitanika. Razlika između dobnih skupina nije bila statistički značajna (χ^2 test, $P = 0,6$). Stvarno kliničko krvarenje (pad hemoglobina za 10 %) zabilježeno je u 55 (87 %) ispitanika, bez značajne razlike između mlađih i starijih ispitanika. Pronađena je značajna povezanost između krvarenja u anamnezi i kardioloških komorbiditeta ($\rho = -0,280$, $P = 0,03$) te krvarenja u anamnezi i prisutnosti koagulopatija ($\rho = 0,283$, $P = 0,03$).

Središnja (medijan) vrijednost duljine liječenja u JIL-u (broja dana ležanja na odjelu) u svih ispitanika bio je 9 dana (interkvartilnog raspona od 4 do 18 dana), od 1 do 69 dana, bez značajnih razlika prema dobnim skupinama.

Svim ispitanicima analizirani su laboratorijski nalazi krvi uzeti neposredno prije izrade standardnog koagulograma i ROTEM-a u JIL-u. Laboratorijski nalaz obuhvaćao je vrijednosti leukocita, trombocita, hemoglobina, CRP-a, ureje i kreatinina.

Zabilježene vrijednosti CRP-a više su kod mlađih ispitanika u odnosu na starije (Studentov t test, $P = 0,04$). Uočena je negativna korelacija između vrijednosti CRP-a i dobi ispitanika ($\rho = -0,283$, $P = 0,03$). Vrijednosti ureje značajno su više kod starijih ispitanika u odnosu na mlađe ispitanike (Studentov t test, $P = 0,04$). Uočena je pozitivna povezanost između vrijednosti hemoglobina i dobi ispitanika ($\rho = 0,280$, $P = 0,03$). Nisu potvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima leukocita, hemoglobina, trombocita i kreatinina kod dviju dobnih skupina. Prosječne vrijednosti laboratorijskih pokazatelja kod ispitanika prikazane su u Tablici 8.

Tablica 8. Prosječne vrijednosti laboratorijskih pokazatelja kod pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja, a kojima su rađeni standardni koagulacijski testovi i rotacijska trombolastometrija

Laboratorijske pretrage	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Mlađi ispitanici	Stariji ispitanici	
Leukociti ($\times 10^9/L$)	14,6 (5,9)	12,1 (6,5)	0,13
Hemoglobin (g/L)	94,5 (12,8)	100,6(17,6)	0,12
Trombociti ($\times 10^9/L$)	139,7 (76,1)	180,9 (145,7)	0,15
C – reaktivni protein (mg/L)	159,7 (85,2)	109,1 (95,6)	0,04
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	141,0 (114,9)	204,2 (171,0)	0,09
Urea (mmol/L)	10,3 (8,1)	15,1 (9,4)	0,04

*Studentov t test

Svim ispitanicima zabilježene su vrijednosti standardnog koagulograma. Standardni koagulogram obuhvaćao je vrijednosti PV-a, APTV-a i fibrinogena. Nisu potvrđene značajne razlike u vrijednostima standardnog koagulograma među mlađim i starijim ispitanicima. Prosječne vrijednosti standardnog koagulograma prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Prosječne vrijednosti standardnog koagulograma kod pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja, a kojima su rađeni standardni koagulacijski testovi i rotacijska trombolastometrija

Standardni koagulogram	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
PV (omjer)	0,65 (0,26)	0,68(0,29)	0,70
APTV (omjer)	1,15 (0,28)	1,38 (0,71)	0,11
Fibrinogen (g/L)	3,60 (1,51)	3,69 (1,54)	0,84

*Studentov t test

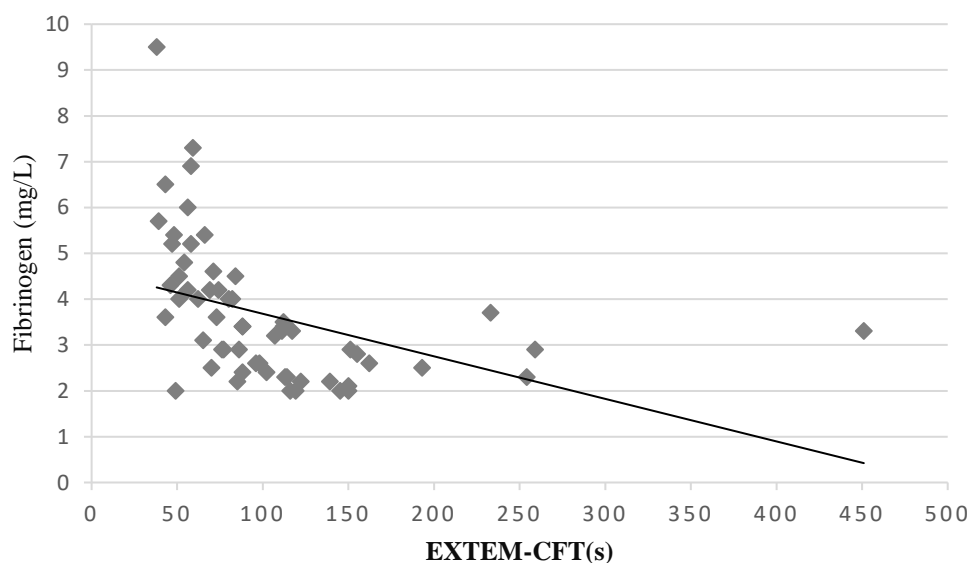
Svim ispitanicima zabilježene su vrijednosti ROTEM-a. ROTEM je napravljen EXTEM, INTEM i FIBTEM testovima. Vrijednosti ROTEM-a koje su zabilježene bile su CT, CFT, α , MCF i ML. Nema statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima između dvije skupine ispitanika. Prosječne vrijednosti ROTEM-a prikazane su u Tablici 10.

Tablica 10. Prosječne vrijednosti ROTEM-a kod ispitanika

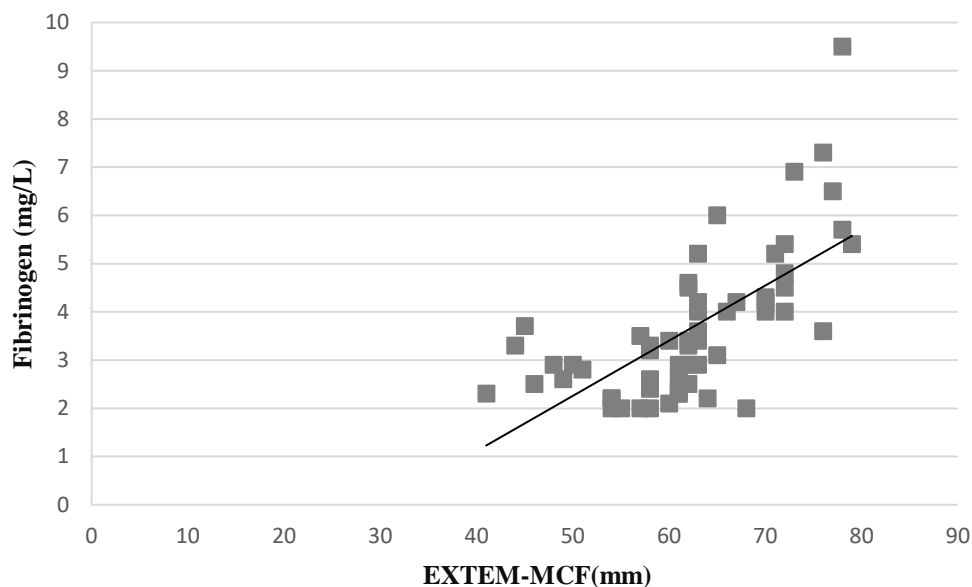
ROTEM		Aritmetička sredina (standardna devijacija)		P*
		Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
EXTEM	CT (s)	84,0 (31,8)	87,0 (32,9)	0,73
	CFT (s)	100,6 (45,7)	101,6(76,9)	0,95
	α (°)	72,3 (6,4)	73,5 (8,3)	0,53
	MCF (mm)	61,8 (8,4)	62,8 (9,4)	0,67
	ML (%)	6,4 (4,6)	7,0 (8,1)	0,74
INTEM	CT (s)	169,3 (40,9)	198,2 (95,9)	0,10
	CFT (s)	97,3 (65,7)	94,5 (63,5)	0,88
	α (°)	73,4 (6,1)	73,5 (8,4)	0,98
	MCF (mm)	61,7 (9,1)	62,9 (9,8)	0,63
	ML (%)	5,1 (4,5)	3,2 (3,1)	0,10
FIBTEM	CT (s)	78,1 (18,3)	81,0 (30,6)	0,64
	α (°)	73,5 (6,9)	71,9 (9,5)	0,51
	MCF (mm)	20,8 (10,4)	22,1 (11,1)	0,64
	ML (%)	2,0 (2,6)	2,0 (4,2)	0,98

*Studentov t test

Pronađena je značajna negativna korelacija između vrijednosti fibrinogena i CFT-a u EXTEM testu ($\rho = -0,417$, $P = 0,001$) (Slika 4).

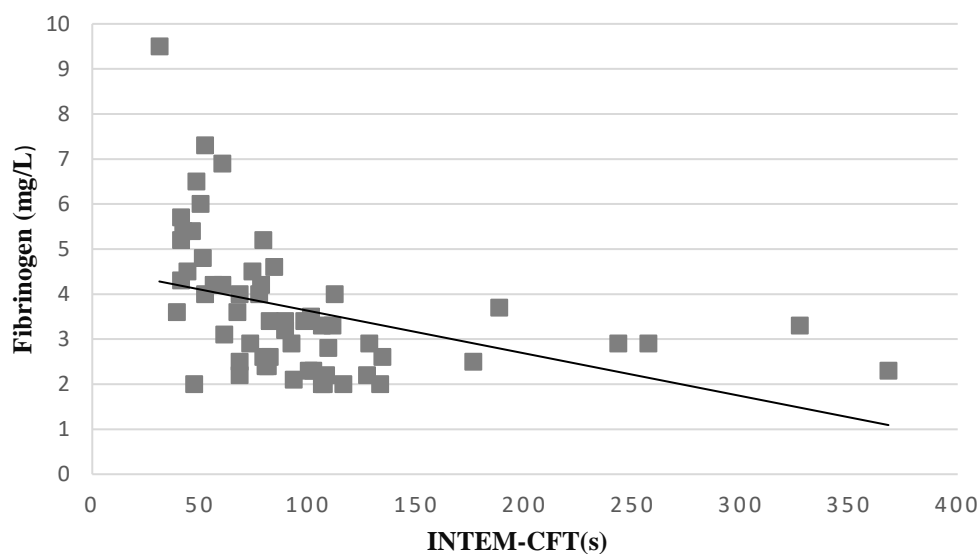
**Slika 4.** Povezanost fibrinogena s vremenom stvaranja ugruška u EXTEM testu

Povezanost postoji i između vrijednosti fibrinogena i MCF-a u EXTEM testu ($\rho = 0,673$, $P < 0,001$) (Slika 5).



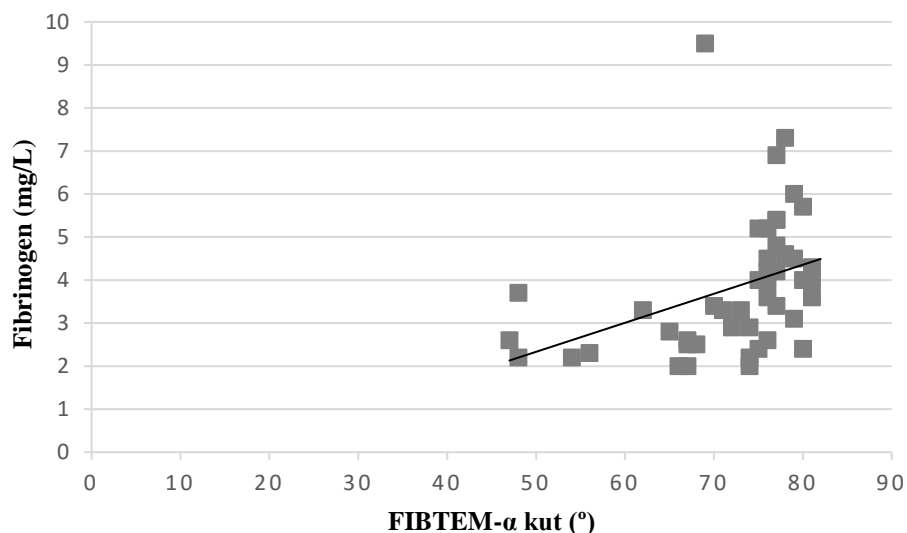
Slika 5. Povezanost fibrinogena s maksimalnom čvrstoćom ugruška u EXTEM testu

Pronađena je i značajna negativna korelacija između vrijednosti fibrinogena s CFT-a u INTEM testu ($\rho = - 0,405$, $P = 0,001$) (Slika 6).



Slika 6. Povezanost fibrinogena s vremenom stvaranja ugruška u INTEM testu

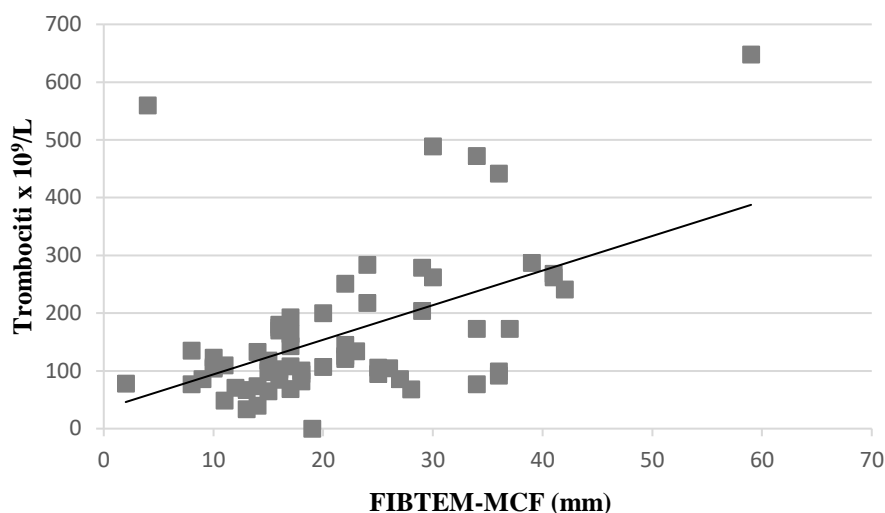
Također, povezanost je pronađena između vrijednosti fibrinogena i MCF-a u INTEM testu ($\rho = 0,652$, $P < 0,001$). Postoji i povezanost između vrijednosti fibrinogena i α kuta u FIBTEM testu ($\rho = 0,384$, $P = 0,008$) (Slika 7) te između vrijednosti fibrinogena i MCF-a u FIBTEM testu ($\rho = 0,835$, $P < 0,001$).



Slika 7. Povezanost fibrinogena s vrijednosti α kuta u FIBTEM testu

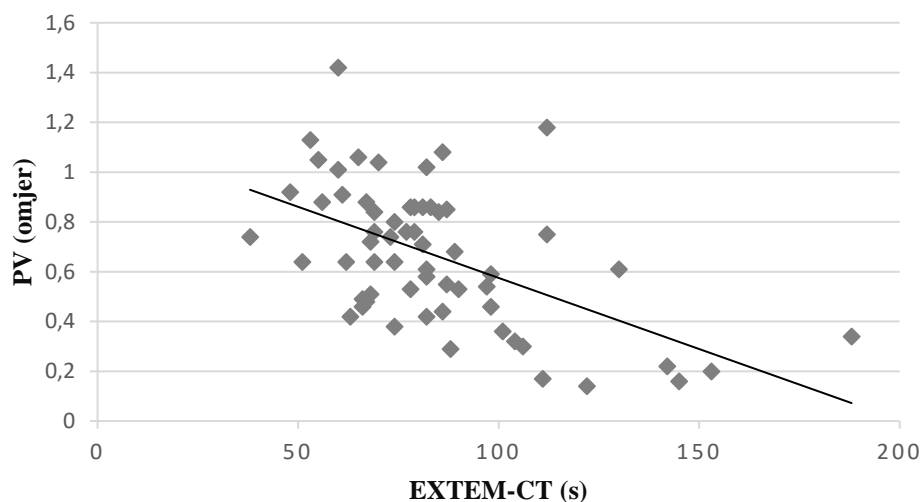
Obzirom da je fibrinogen jedan od reaktanata akutne faze upale ispitali smo njegovu povezanost s vrijednostima CRP-a. Kod naših ispitanika nađena je statistički značajna povezanost između vrijednosti fibrinogena i CRP-a ($\rho = 0,419$, $P = 0,001$), dok je nešto manja povezanost nađena između vrijednosti fibrinogena i ureje ($\rho = 0,275$, $P = 0,04$).

U ispitivanoj populaciji statistički je značajna povezanost između vrijednosti trombocita i fibrinogena ($\rho = 0,538$, $P < 0,001$), trombocita i CFT-a u INTEM testu ($\rho = -0,408$, $P = 0,001$), trombocita i MCF-a u INTEM testu ($\rho = 0,634$, $P < 0,001$) te trombocita i MCF-a u FIBTEM testu ($\rho = 0,513$, $P < 0,001$) (Slika 8).



Slika 8. Povezanost vrijednosti trombocita s najvećom čvrstoćom ugruška u FIBTEM testu

Statistički značajna pozitivna korelacija pronađena je između vrijednosti PV-a i vremena zgrušavanja izraženog u sekundama (CT) u EXTEM testu ($\rho = -0,548$, $P < 0,001$) (Slika 9) te PV-a i CT-a u FIBTEM testu ($\rho = -0,497$, $P < 0,001$).



Slika 9. Povezanost vrijednosti PV i vremena zgrušavanja u EXTEM testu

Značajna je povezanost pronađena između vrijednosti trombocita i hemoglobina ($\rho = 0,324$, $P = 0,01$), trombocita i CFT-a u EXTEM testu ($\rho = -0,407$, $P < 0,001$), trombocita i MCF-a u EXTEM testu ($\rho = 0,563$, $P < 0,001$), ureje i CT-a u EXTEM testu ($\rho = 0,386$, $P = 0,002$) te CRP-a i MCF-a u FIBTEM testu ($\rho = 0,379$, $P < 0,003$).

Terapijske odluke donesene su na temelju standardnog koagulograma i ROTEM-a te uzimajući u obzir kliničku sliku ispitanika. Vrste terapija koje su primijenjene jesu: transfuzija SSPL, trombocita, KE te krioprecipitata i drugih pripravaka (albumin, koncentrat protrombinskog kompleksa, dezmopresin), traneksamična kiselina, tromboprofilaksa i vitamin K. Pri donošenju terapijske odluke, na temelju standardnog koagulograma, značajno više ispitanika bi primilo krvne pripravke te hemostatske lijekove. Primjena tromboprofilakse nije se značajno promijenila primjenom standardnog koagulograma u odnosu na primjenu temeljenu rezultatima dobivenim ROTEM-om. Između skupine mlađih i starijih ispitanika nema statistički značajne razlike u terapijskim odlukama. U stvarnim kliničkim uvjetima 39 (62 %) ispitanika primilo je transfuziju krvnih pripravaka. Terapijske odluke na osnovi dvaju dijagnostičkih pretraga te kliničke slike prikazane su u Tablici 11.

Tablica 11. Terapijska odluka ovisno o primijenjenom dijagnostičkom postupku

Vrsta terapije	Terapijska odluka			P*
	Standardni koagulogram	ROTEM	Klinička odluka	
	Broj ispitanika	Broj ispitanika	Broj ispitanika	
Svježe smrznuta plazma	39	13	23	< 0,001
Trombociti	28	13	18	0,01
Koncentrat eritrocita	43	20	30	< 0,001
Traneksamična kiselina	36	10	8	< 0,001
Tromboprofilaksa	36	36	40	0,70
Vitamin K	19	18	17	0,93
Krioprecipitat i drugo	25	9	8	< 0,001

* χ^2 test

U ispitivanoj skupini bolesnika s odjela je otpušteno 35 (56 %) ispitanika, a umrlo je 28 (44 %) ispitanika. Nema statistički značajne razlike između skupine mlađih i starijih ispitanika. Podaci o ishodu prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Prikaz kliničkog ishoda pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja kojima su rađeni standardni koagulacijski testovi i rotacijska trombolastometrija

Ishod	Broj (%) ispitanika		P*
	Mlađi ispitanici (n=22)	Stariji ispitanici (n=41)	
Preživljenje	16 (73)	19 (46)	0,06
Smrt	6 (27)	22 (54)	
Ukupno	22 (100)	41 (100)	

χ^2 test

Značajna negativna povezanost pronađena je između sepse i preživljenja ($\rho = -0,250$, $P = 0,04$). Slabije preživljenje zabilježeno je kod bolesnika koji imaju poremećaj vremena zgrušavanja u INTEM testu (Mann Whitneyjev test, $P = 0,02$) te kod bolesnika s poremećajem vremena zgrušavanja u EXTEM testu (Mann Whitneyjev test, $P = 0,03$).

5. RASPRAVA

Provedeno istraživanje potvrdilo je razliku u terapiji primijenjenoj kod ispitanika u JIL-u na temelju standardnog koagulograma u odnosu na terapiju temeljenu na ROTEM-u, pri čemu je opaženo kako značajno manji broj ispitanika prima transfuziju krvnih pripravaka i hemostatske lijekove kada je terapijska odluka donesena na temelju ROTEM-a. Nije uočena značajna razlika u primjeni tromboprolifakse, odnosno započinjanju ili prekidu iste, temeljem rezultata obaju metoda.

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 63 ispitanika primljenih u JIL u dvogodišnjem razdoblju. Medijan dobi svih ispitanika iznosio je 66 godina, dok je većina ispitanika bila muškog spola (67 %), što odgovara demografskim podacima bolesnika u JIL-u pronađenim u brojnim studijama (37, 40, 41). Južnokorejska studija autora Cho i suradnika kao najčešću ulaznu dijagnozu ispitanika u JIL-u navodi respiracijsku insuficijenciju, koja je bila prisutna u 45,4 % ispitanika. Sličan nalaz zabilježen je i u ovoj studiji, iako je ista bila prisutna u čak 95% ispitanika (42). Veći broj ispitanika koji su primljeni zbog respiracijske insuficijencije, u odnosu na prethodno spomenutu studiju, može se pripisati činjenici da je velik broj (76 %) ispitanika primljen na JIL radi perioperativnog zbrinjavanja, između ostalog i pod dijagnozom postoperativne respiracijske insuficijencije.

U brazilskoj su studiji Crochemore i suradnici, kao najčešće operativne zahvate kojima su bolesnici u JIL-u podvrgnuti, prikazali abdominalne i kardiokirurške zahvate, dok su u švicarskoj studiji Theusinger i suradnici naveli najčešće abdominalne i traumatološke operativne zahvate, što odgovara nalazu u ovom istraživanju, u kojem su zahvati iz područja abdominalne kirurgije učinjeni kod 44 % ispitanika, a traumatološki zahvati kod 26 % ispitanika (37, 43).

Najčešći komorbiditeti ispitanika u ovoj studiji jesu bolesti krvožilnog sustava (44 %) i maligne bolesti (38 %). U povijesnoj kohortnoj studiji u Hong Kongu iz 2015. godine, uočene su, kao najčešći komorbiditeti u starijih bolesnika u JIL-u, krvožilne, kardiološke i metaboličke bolesti, što je potvrđeno u ovom istraživanju (44). Najčešće su bolesti kod naših pacijenata: arterijska hipertenzija, srčani udar, kardiomiopatija te bolesti perifernih krvnih žila. Od metaboličkih bolesti, riječ je prvenstveno o prisutnosti šećerne bolesti te iz skupine bubrežnih bolesti - kronična bubrežna bolest. Ovakav nalaz komorbiditeta u skupini starijih bolesnika potvrđen je i u raznim studijama, između ostalih i u retrospektivnoj opservacijskoj studiji u Kini

(45). Retrospektivna studija iz 2012. godine pokazala je veću učestalost pojave koagluopatije, odnosno hemoragičnog šoka u mlađih ispitanika uslijed traume (46). Sličan nalaz pronađen je i u ovom istraživanju, gdje su kod mlađih ispitanika značajno češći komorbiditeti povezani s koagulopatijom, poput hemoragičnog šoka, trombocitopenije i diseminirane intravaskularne koagulacije; neurološke bolesti, kao što su subarahnoidalno krvarenje, edem mozga, meningitis te hepatobilijarne bolesti, primjerice ciroza jetre, lezije jetre i kolecistitis.

Pronađena je značajna povezanost između prisutnosti metaboličkih bolesti i politraume, dok u pronađenim studijama nije uočena navedena povezanost. Istraživanje iz 2014. godine u Manchesteru, potvrdilo je veću smrtnost bolesnika sa šećernom bolesti uslijed politraume (47). Povezanost kardioloških i vaskularnih komorbiditeta s prisutnošću koagulopatija te povezanost sepse i gastrointestinalnih bolesti bile su očekivane. U ovoj studiji pokazana je značajna povezanost između učinjenih abdominalnih operativnih zahvata i prisutnosti malignih bolesti kod ispitanika.

U retrospektivnom istraživanju o interakcijama lijekova u JIL-u, prosječan broj lijekova koji su ispitanici primili iznosio je 12, što odgovara nalazu u ovoj studiji (48). U ovom istraživanju više je starijih ispitanika zahtijevalo vazoaktivnu potporu, antihipertenzive te koagulacijske lijekove, dok je veći broj mlađih ispitanika primao psihotropne lijekove. Značajna razlika uočena je u primjeni antidijabetika koji su češće ordinirani u starijih ispitanika što je potvrdilo nalaz češćih metaboličkih komorbiditeta u starijih. Kod ispitanika u ovom istraživanju primjenjivani su lijekovi koji mogu utjecati na pojedine dijelove procesa hemostaze, poput svih navedenih koagulacijskih lijekova, neki antibiotici, antidepresivi, posebice inhibitori ponovnog povrata serotonina te kortikosteroidi. Takvi su lijekovi varfarin koji je povezan s krvarenjima te heparin koji može uzrokovati HIT (49, 50). Kod nekoliko naših ispitanika uočili smo kako terapija vankomicinom s meropenemom može uzrokovati produljenje PV-a (51). Inhibitori ponovne pohrane serotonina, posebice fluoksetin, paroksetin i sertralin, povezani su s abnormalnim krvarenjima i poremećajima hemostaze, poput smanjenja agregacije i aktivnosti trombocita (52).

Krvarenje kao komplikacija u JIL-u, relativno je često i nije ograničeno na bolesnike izložene traumi ili operativnom zahvatu. U prospektivnoj kohortnoj studiji o učestalosti, težini i uzrocima krvarenja u JIL-u, Arnold i suradnici uočili su da od 100 ispitanika, čak 90 % doživi krvarenje, što odgovara nalazu u ovom istraživanju (53). U ovom istraživanju krvarenje u

anamnezi zabilježeno je u 44 % ispitanika te je pokazalo značajnu povezanost s kardiološkim komorbiditetima te s prisutnošću koagulopatija.

Duljina boravka u JIL-u u ovoj studiji u prosjeku (medijan) je trajala 9 (4 -18) dana, dok je u pronađenim studijama taj prosjek oko 3-6 dana (37, 42). Duži boravak možemo pripisati velikom broju operiranih bolesnika i posljedično komplikacijama koje su mogle utjecati na broj dana provedenih u JIL-u, te činjenici da je velik broj ispitanika (65 %) pripadao starijoj dobnoj skupini (≥ 60 godina).

Smrtni ishod zabilježen je kod 44 % ispitanika u ovoj studiji, a nešto je češći u ispitanika starije životne dobi. Smrtnost zabilježena u ovom istraživanju značajno je veća, nego opća smrtnost u Jedinici intenzivnog liječenja koja iznosi oko 20 %. Nešto je veća u odnosu na podatke iz drugih studija, poput one Daudela i suradnika, gdje iznosi oko 20 % (54). Razlog tome mogu biti brojni komorbiditeti prisutni kod ispitanika u ovoj studiji te samo krvarenje kao komplicirajući čimbenik za koje je u južnokorejskoj studiji pokazano kako može prouzrokovati veću smrtnost, do koje je došlo kod 44 % njihovih ispitanika (42). Veća smrtnost prisutna je u ispitanika sa sepsom, što je i potvrđeno u pronađenoj literaturi (55).

5.2. Laboratorijske vrijednosti

Zabilježene vrijednosti hemoglobina kod ispitivane skupine bolesnika u ovom istraživanju ispod su referentnih vrijednosti, dok su vrijednosti trombocita ispod referentnih vrijednosti kod mlađih ispitanika, a u normalnom rasponu kod starijih ispitanika (Tablica 8). Sličan nalaz vrijednosti hemoglobina i trombocita zabilježen je u retrospektivnoj studiji Theusingera i suradnika iz 2013. godine kod bolesnika podvrgnutih velikim operativnim zahvatima praćenim krvarenjem, no bez razlike u vrijednostima trombocita u dobnim skupinama (43).

Većina bolesnika u JIL-u razvije anemiju (56). Anemija kod kritičnih bolesnika može biti uzrokovana krvarenjem (kirurškim ili krvarenjem iz organskih sustava, npr. gastrointestinalnog sustava), zatim flebotomijom odnosno čestim uzorkovanjem krvi u JIL-u, hemodilucijom, upalama, nedostatkom eritropoetina te nedostatkom hematopoetskih nutrijenata (vitamin B12, folati, željezo) (57). U ovom istraživanju velik broj ispitanika podvrgnut je operativnom zahvatu te je krvarenje zabilježeno kod većine ispitanih bolesnika, što se samim time može smatrati predominantnim uzrokom anemije. Anemija može biti povezana s brojnim postoperativnim komplikacijama, povećanim potrebama za transfuzijom te duljim boravkom na odjelu (58).

Trombocitopenija (broj trombocita $<150 \times 10^9/L$) čest je nalaz u JIL-u, s incidencijom od 35 % do 44 % (6). Trombocitopenični bolesnici imaju veću prevalenciju krvarenja, veće zahtjeve za transfuzijom, te je trombocitopenija povezana s duljim boravkom u JIL-u i većom smrtnošću (59, 60). Najčešći uzroci trombocitopenije u JIL-u jesu trauma i sepsa (61). U ovom istraživanju trombocitopenija je zabilježena u mlađih ispitanika, što može biti posljedica češće pojave traume te infekcija u istih. Uočena je pozitivna povezanost između vrijednosti hemoglobina i dobi ispitanika te između hemoglobina i trombocita.

Vrijednosti leukocita, CRP-a, ureje i kreatinina, iznad su referentnih vrijednosti kod svih ispitivanih skupina bolesnika (Tablica 8). Zabilježene vrijednosti CRP-a više su kod mlađih ispitanika u odnosu na starije ispitanike, što sugerira češće pojave upala u mlađih. Vrijednosti ureje značajno su više kod starijih ispitanika, što odgovara nalazu češćih bubrežnih komorbiditeta u toj skupini.

U standardnom koagulogramu, u mlađih ispitanika u ovom istraživanju, zabilježene su snižene vrijednosti PV-a, odnosno produljeno protrombinsko vrijeme, normalne vrijednosti APTV-a te povišene vrijednosti fibrinogena. U skupini starijih ispitanika, zabilježene su snižene vrijednosti PV-a, odnosno produljeno protrombinsko vrijeme, povišene vrijednosti APTV-a te povišene vrijednosti fibrinogena. Sličan nalaz u standardnom koagulogramu kod starijih bolesnika nađen je u retrospektivnoj studiji iz 2018. godine (37). Ovakav nalaz PV-a i APTV-a može se povezati s velikom učestalošću primjene koagulacijskih lijekova kod starijih ispitanika.

Fibrinogen jest protein akutne faze te se njegove vrijednosti povećavaju u odgovoru na sustavnu upalu, ozljede tkiva odnosno traume te kod tumora (62). Obzirom na komorbiditete prisutne u ispitivanih bolesnika, razumljive su povišene vrijednosti fibrinogena u svih ispitanika u ovom istraživanju te su iste više od razina fibrinogena u pronađenim studijama (20, 37, 43). Očekivano je pronađena povezanost između vrijednosti fibrinogena i CRP-a, također proteina akutne faze te povezanost fibrinogena i trombocita. Pronađena je i pozitivna povezanost između vrijednosti fibrinogena i ureje. Retrospektivna studija Nunnsa i suradnika iz 2017. godine pokazala je ulogu povišene vrijednosti fibrinogena kod kronične bubrežne bolesti, gdje dovodi do povećanja snage ugruška, a rezultat je kompenzacije disfunkcionalnih trombocita (63).

Prosječne vrijednosti testova ROTEM-a u svih ispitivanih bolesnika u ovom istraživanju bile su unutar referentnih vrijednosti, osim vrijednosti CT-a u EXTEM testu koje su bile nešto iznad gornje granice referentnih vrijednosti. Slične vrijednosti zabilježene su u brazilskoj studiji

iz 2018. godine, u kojoj je uočeno kako je većina ispitanika u JIL-u imala normalan nalaz ROTEM-a, unatoč patološkim vrijednostima standardnog koagulograma (37). U ovom istraživanju također je primijećeno kako se u brojnih ispitanika s nalazom koagulopatije u standardnom koagulogramu, nalaz vrijednosti ROTEM-a pokazao urednim.

U ovom istraživanju značajna je povezanost uočena između vrijednosti fibrinogena i vrijednosti ROTEM-a: CFT-a, MCF-a u EXTEM testu; CFT-a, MCF-a u INTEM testu; α kuta, MCF-a u FIBTEM testu. Statistički značajna povezanost pronađena je između vrijednosti trombocita i vrijednosti ROTEM-a: CFT-a i MCF-a (INTEM, EXTEM) i MCF-a u FIBTEM testu. Nađena je statistički značajna povezanost između vrijednosti PV-a i CT-a (EXTEM, FIBTEM). Značajna povezanost uočena je između vrijednosti ureje i CT-a u EXTEM testu te CRP-a i MCF-a u FIBTEM testu. Slični su i podaci dobiveni u drugim studijama. U retrospektivnoj studiji Theusinger i suradnici iz 2013. godine navodi se povezanost fibrinogena sa svim vrijednostima ROTEM-a (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM), osim CT-a, što potvrđuje nalaz u ovom istraživanju. Uočili su značajnu povezanost između PV-a i CFT-a, MCF-a i α kuta (INTEM, EXTEM, APTEM) te MCF-a i CT-a u FIBTEM testu, dok je APTV pokazao značajnu povezanost sa svim vrijednostima ROTEM-a, osim CT-a (43). Trombociti pokazuju snažnu korelaciju s MCF-om, što je potvrđeno u prospektivnoj studiji Savry i suradnici. U istoj studiji pronađena je slaba povezanost PV-a i APTV-a s vrijednostima ROTEM-a (64).

Pronađeno je slabije preživljenje kod ispitanika s poremećajima u vremenu zgrušavanja u INTEM testu i u EXTEM testu. U objavljenim studijama iz 2014. godine Müllera i suradnika te Teodora i suradnika, pokazano je kako je CT u EXTEM testu povezan s multiorganskim zatajenjem te smrtnošću u traumi, dok nije pronađena studija koja pokazuje povezanost smrtnosti i poremećaja CT-a u INTEM testu (65, 66).

5.3. Terapijske odluke

Transfuzija krvnih pripravaka povezuju se s povećanim morbiditetom, mortalitetom, duljim boravkom u JIL-u te troškovima (37). Uvođenje transfuzijskih algoritama vođenih tromboelastometrijom dovodi do značajnog smanjenja transfuzije krvnih pripravaka u zbrinjavanju kritičnih bolesnika s perioperativnim komplikacijama (67, 68). Tromboelastometrija se smatra sigurnijom i jeftinijom metodom za dijagnozu i vođenje složenih slučajeva koagulacijskih poremećaja bolesnika u JIL-u, u odnosu na SCT (41, 69).

U studiji Crochemore i suradnici, više od jedne trećine krvarećih bolesnika primilo je makar jednu vrstu krvnog pripravka te je približno 34 % ispitanika primilo koncentrate faktora zgrušavanja ili hemostatske lijekove temeljeno na standardnom koagulogramu. Najčešće korišteni krvni pripravak bio je koncentrat trombocita te SSPL, dok je najčešće primijenjen koncentrat faktora zgrušavanja bio koncentrat fibrinogena (37). U ovom istraživanju 74 % ispitanika primilo bi krvni pripravak, odnosno 63% ispitanika primilo bi neki od hemostatskih lijekova temeljeno na standardnom koagulogramu. Najčešći primjenjivani krvni pripravak bio bi KE, a zatim SSPL. Odudaranje od pronađene studije može se povezati s činjenicom da je tek 47 % njihovih ispitanika bilo podvrgnuto operativnom zahvatu te su imali manje prisutnih komorbiditeta, uz to nisu promatrali transfuziju KE u ispitanika.

U metaanalizi iz 2017. godine, Fahrendorff i suradnici pronašli su kako je ukupna transfuzija KE i SSPL značajno smanjena primjenom ROTEM-a (70). U retrospektivnoj studiji Pearse i suradnici uočili su kako je primjena ROTEM-a smanjila incidenciju transfuzije KE, SSPL i trombocita u bolesnika podvrgnutih kardiokirurškim operativnim zahvatima. Tijekom intraoperativnog perioda, povećala se transfuzija krioprecipitata te primjena traneksamične kiseline (71). U ovom istraživanju pokazano je statistički značajno smanjenje primjene svih krvnih pripravaka te hemostatskih lijekova temeljeno na nalazu ROTEM-a, u odnosu na standardni koagulogram. Odudaranje od pronađenih studija može se povezati s činjenicom da iste nisu provedene kod bolesnika u JIL-u te do sada nije učinjena studija koja uspoređuje terapijske odluke primjenom standardnog koagulograma i ROTEM-a u JIL-u.

Terapijska odluka o transfuziji temeljena na standardnom koagulogramu u studiji Crochemore i suradnici, dovela je do primjene transfuzije krvnih pripravaka kod velikog broja ispitanika, vjerojatno bespotrebno. Usporedbom primijenjenih krvnih pripravaka i hemostatskih lijekova s nalazom ROTEM-a, uočili su kako je preko 20 % ispitanika s normalnim nalazom ROTEM-a primilo transfuziju (37). U ovom istraživanju potvrđen je nalaz iz prethodno navedene studije. Osim toga, pokazana je i statistički značajna razlika u broju ispitanika kojima su primijenjeni krvni pripravci i hemostatski lijekovi primjenom standardnog koagulograma, u odnosu na primjenu ROTEM-a u donošenju terapijske odluke.

U studiji iz 2009. godine, uočeno je kako je TEG osjetljiviji od standardnog koagulograma (PV, APTV) za detekciju hiperkoagulabilnog stanje u traumatoloških bolesnika koji ne krvare. Unatoč rutinskoj primjeni trombopofilakse, svi ispitanici prezentirali su se hiperkoagulabilnim stanjem rano nakon ozljede, a simptomatska VTE očitovala se u 6 %.

Pokazali su kako TEG može biti dodatna metoda za procjenu učinka tromboprolifakse kod bolesnika s velikim rizikom za razvoj VTE-a (72) U ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u primjeni tromboprolifakse kod ispitanika, odnosno odluka o prekidu iste primjenom standardnog koagulograma, u odnosu na primjenu ROTEM-a. No, uočena je značajna razlika u odluci o primjeni tromboprolifakse na temelju SCT-a u odnosu na stvarnu kliničku odluku te u terapijskoj odluci na temelju ROTEM-a u odnosu na stvarnu kliničku odluku.

Nedostatak ove studije jest ručno unošenje prikupljenih podataka u bazu podataka, što zahtijeva puno vremena te su moguće greške prilikom unošenja. Kvaliteta istraživanja porasla bi ukoliko bi se laboratorijski parametri te podaci o primjeni transfuzije bilježili automatski, što bi dovelo do manje vjerojatnosti greške te bi se mogli oblikovati registri za provođenje sveobuhvatnijih studija.

Također, retrospektivno donošenje terapijskih odluka temeljem kliničke slike ne može se usporediti s istim postupkom za vrijeme epizoda pogoršanja kliničkog stanja pacijenta, kad se iste odluke ponekad moraju donijeti prije nego se dobiju rezultati laboratorijskih testova. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja na većem uzorku ispitanika, a za bolju usporedbu bi bile korisne smjernice za primjenu krvnih pripravaka temeljem rezultata ROTEM-a koje za sada ne postoje.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- U jedinici intenzivnog liječenja bolesnici s poremećajima hemostaze pretežito su muškarci.
- Najčešći operativni zahvati bili su iz područja abdominalne kirurgije i traumatologije.
- Najčešći komorbiditeti u svih ispitanika bili su bolesti krvožilnog sustava te maligne bolesti. Stariji bolesnici češće su imali prisutne komorbiditete poput bolesti kardiološke etiologije, krvožilnog sustava, metaboličke i bubrežne bolesti.
- U mlađih ispitanika bile su češće koagulopatije, bolesti neurološkog i hepatobilijarnog sustava.
- Krvarenje u anamnezi ispitanika povezano je s prisutnošću kardioloških komorbiditeta i koagulopatija.
- Vrijednosti hemoglobina u ovom istraživanju bile su ispod referentnih vrijednosti, a leukociti, CRP, ureja i kreatinin bili su iznad referentnih vrijednosti kod svih ispitivanih bolesnika.
- Prosječne vrijednosti testova ROTEM-a u svih ispitivanih bolesnika u ovom istraživanju bile su unutar referentnih vrijednosti, osim vrijednosti CT-a u EXTEM testu, koje su bile nešto iznad gornje granice referentnih vrijednosti.
- Postoji povezanost između vrijednosti fibrinogena i vrijednosti ROTEM-a: CFT-a, MCF-a u EXTEM testu; CFT-a, MCF-a u INTEM testu; α kuta, MCF-a u FIBTEM testu.
- Postoji povezanost između vrijednosti trombocita i vrijednosti ROTEM-a: CFT-a i MCF-a (INTEM, EXTEM) i MCF-a u FIBTEM testu.
- Postoji negativna povezanost između vrijednosti PV-a i CT-a (EXTEM, FIBTEM).
- Postoji povezanost između vrijednosti ureje i CT-a u EXTEM testu te CRP-a i MCF-a u FIBTEM testu.
- Značajno veći broj ispitanika primio je krvne pripravke i hemostatske lijekove donošenjem terapijske odluke na temelju standardnog koagulograma. Najčešći primjenjivani krvni pripravak bio je KE, a zatim SSPL.
- Smanjena je primjena svih krvnih pripravaka te hemostatskih lijekova pri donošenju terapijske odluke temeljene na nalazu ROTEM-a.

- Nije potvrđena razlika u primjeni tromboprofilakse kod ispitanika primjenom standardnog koagulograma u odnosu na primjenu ROTEM-a.
- Veća je smrtnost bila kod ispitanika sa sepsom te kod ispitanika s poremećajima u CT-u u INTEM testu te poremećajima u CT-u u EXTEM testu.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Usporediti terapiju kod bolesnika kojima je rađen monitoring koagulacije primjenom ROTEM-a s terapijom kod istih bolesnika na temelju standardnog koagulograma. Zabilježiti količinu krvnih pripravaka primijenjenu temeljem obaju metoda. Zabilježiti započinjanje ili odustajanje od trombopofilakse temeljem rezultata obaju metoda. Utvrditi podudarnost i konverziju terapije u obje skupine bolesnika.

Nacrt studije: Retrospektivno kohortno istraživanje.

Materijal i metode: Analizirani su rezultati koagulacijskog laboratorija 63 bolesnika kojima je rađen i ROTEM i standardni koagulogram na Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od siječnja 2016. godine do siječnja 2018. godine. U ispitanim skupinama uspoređeni su demografski pokazatelji, laboratorijski nalazi i terapijske odluke. Svi podatci analizirani su uporabom t-testa i χ^2 testa, Mann Whitney testa te Pearsonove korelacije.

Rezultati: Medijan dobi ispitanika iznosio je 66 godina, s rasponom od 19 do 81. Statistički značajna razlika bila je u prisutnosti komorbiditeta te vrsti lijekova među ispitanicima ≤ 59 godina i onima starim ≥ 60 godina. Postoji povezanost između vrijednosti fibrinogena i vrijednosti ROTEM-a: CFT-a, MCF-a u EXTEM testu; CFT-a, MCF-a u INTEM testu; α kuta, MCF-a u FIBTEM testu. Statistički značajna razlika bila je u broju ispitanika kojima su primijenjeni krvni pripravci (SSPL, KE, trombociti) i hemostatski lijekovi primjenom standardnog koagulograma u odnosu na primjenu ROTEM-a ($p < 0,05$ za sve usporedbe). Nije uočena značajna razlika u primjeni trombopofilakse na temelju standardnog koagulograma i ROTEM-a.

Zaključak: Donošenje terapijske odluke na temelju ROTEM-a, može značajno smanjiti primjenu krvnih pripravaka i hemostatskih lijekova.

Ključne riječi: JIL, hemostaza, standardni koagulogram, transfuzija krvi, tromboelastometrija, trombopofilaksa

8. SUMMARY

Rotational thromboelastometry (ROTEM) or standard coagulation profile in the therapeutic decision making in the intensive care unit

Objectives: The aim of this study is to compare administered therapy based on standard coagulation tests with therapy based on ROTEM in patients admitted to the ICU. Furthermore, the aim is to record the amount of blood products used and introduction or withdrawal of thromboprophylaxis in both methods and to determine congruence and conversion of therapy.

Study design: retrospective cohort study

Materials and Methods: Coagulation tests of 63 patients admitted to the Intensive care unit of Clinical Hospital Center Osijek from January 2016 to January 2018 with results of both, standard coagulation tests and ROTEM, were analyzed. Demographic indicators, laboratory findings and therapeutic decision were compared in the study group. A statistical analysis was performed using t-test and χ^2 test, Mann – Whitney test, and Pearson's correlation test.

Results: Median age of participants in the study was 66. Statistically significant difference was found regarding comorbidities between younger (≤ 59 years) and older patients (≥ 60 years) and the type of medications used. There is correlation between fibrinogen and ROTEM parameters: CFT, MCF (EXTEM); CFT, MCF (INTEM); α angle, MCF (FIBTEM) ($p < 0.05$ for all comparisons). Statistically significant difference was found regarding the number of patients who received blood products (FFP, RBCP, platelets) and hemostatic drugs (tranexamic acid, cryoprecipitate) based on standard coagulation tests compared to ROTEM ($p < 0.05$ for all comparisons). There was no significant difference in the use of thromboprophylaxis in either of the methods.

Conclusion: Therapeutic decision making based on ROTEM can significantly reduce blood product transfusion and administration of hemostatic drugs.

Keywords: ICU, haemostasis, standard coagulation test, blood product transfusion, thromboelastometry, thromboprophylaxis

9. LITERATURA

1. Župančić Šalek S, Stančić V. Hemostaza. U: Vrhovac B i sur, (urednici). Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 918–20.
2. Mesarić J. Hemostaza i transfuzijsko liječenje. U: Jukić M i sur (urednici). Klinička anesteziologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 527–47.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 451-461 str.
4. Gale A. Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol* . 2011.;39(1):273–80.
5. Boban A, Župančić Šalek S. Sustav zgrušavanja i fibrinolize. U: Boris L i sur (urednici). Hematologija. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga, d.d.; 2017. str. 99–106.
6. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care*. 2006.;10(4).
7. Kvolik S, Petričević-Sinčić J. Liječenje poremećaja sastava krvi i zgrušavanja krvi u JIL-u. U: Jukić M i sur (urednici). Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 938–61.
8. White NJ. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Hematol*. 2014.;21(5):404–9.
9. Balasubramaniam S, Teo YX, Chua FH, Cheng JY, Teo L. Acute trauma coagulopathy : prevalence and impact on outcomes of trauma patients presenting to the emergency department. *Ann Acad Med Singapore*. 2018.;47(2):82–4.
10. Maegle M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014.;41(SUPPL. 1):21–5.
11. Faraday N. Platelets, Perioperative Hemostasis, and Anesthesia. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2002.;96(5):1042–3.
12. Curnow J, Pasalic L, Favaloro E. Why do patients bleed? *Surg J*. 2016.;02(01):e29–43.
13. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and

- arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011.;9(2):120–38.
14. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol.* 2017.;35(1):142–6.
 15. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003.;107(SUPPL. 23).
 16. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN Hematol.* 2011.;2011:1–7.
 17. Langer F. Perioperative thromboprophylaxis. *Viszeralmedizin.* 2013.;29(5):297–302.
 18. Shin WC, Lee SM, Suh KT. Recent updates of the diagnosis and prevention of venous thromboembolism in patients with a hip fracture. *Hip pelvis.* 2017.;29(3):159–67.
 19. Zehnder JL. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Katzung BG i sur (urednici). *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 587–603.
 20. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of Haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational Elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017.;17(1):146.
 21. Walker H, Hall W, Hurst J. *Clinical methods The history, physical, and laboratory examinations.* 3. izd. Boston:Butterworths; 1990.
 22. Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia.* 2015.;70:e24-72.
 23. Key NS, Makris M, Lillicrap D. *Practical hemostasis and thrombosis.* 3.izd. Wiley-Blackwell; 2017.
 24. Sié P, Steib A. Central laboratory and point of care assessment of perioperative hemostasis. *Can J Anesth.* 2006.;53(2).

25. Crochemore T, Piza FM de T, Rodrigues R dos R, Guerra JC de C, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein (São Paulo)*. 2017.;15(0):380–5.
26. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014.;89(2):228–32.
27. Hartert H. Blood coagulation studies using thromboelastography, a new evaluation technique (in German). *Klin Wochenschr*. 1948.;26:577–83.
28. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Marietta M, Marano G, Vaglio S, i ostali. The use of viscoelastic haemostatic assays in non-cardiac surgical settings: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018.;16:235–43.
29. Adler M, Ivic S, Bodmer NS, Ten Cate H, Bachmann LM, Wuillemin WA, i sur. Thromboelastometry and thrombelastography analysis under normal physiological conditions - systematic review. *Transfus Med Hemotherapy*. 2017.;44(2):78–83.
30. Hernandez Conte A, Perotti D, Farac L. Thromboelastography (TEG) is still relevant in the 21st century as a point-of-care test for monitoring coagulation status in the cardiac surgical suite. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017.;21(3):212–6.
31. Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: Thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015.;13(1):1–6.
32. Balen S. *Priručnik Osnove transfuzijske medicine*. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2010.
33. Golubić Čepulić B, Bojanić I, Grubić Z. *Terapija transfuzijama krvi i krvnih pripravaka*. U: Labar B i sur (urednici). *Hematologija*. Zagreb: Školska knjiga, d.d.; 2017. str. 636–70.
34. Mesarić J. *Transfuzijsko liječenje*. U: Jukić M i sur (urednici). *Intenzivna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 564–74.
35. Šakić-Zdravčević K. *Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2008. 169-184 str.

36. Carman M, Uhlenbrock JS, McClintock SM. CE: A review of current practice in transfusion therapy. *Am J Nurs.* 2018.;118(5):36–44.
37. Crochemore T, Corrêa TD, Lance MD, Solomon C, Neto AS, De Campos Guerra JC, i sur. Thromboelastometry profile in critically ill patients: A single-center, retrospective, observational study. *PLoS One.* 2018.;13(2):1–14.
38. Marušić M, Suradnici. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
39. Ivanković D, Suradnici. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
40. Toptas M, Sengul Samanci N, Akkoc İ, Yucetas E, Cebeci E, Sen O, i sur. Factors affecting the length of stay in the intensive care unit: our clinical experience. *Biomed Res Int.* 2018.;2018:1–4.
41. Trevisan D, Zavatti L, Gabbieri D, Pedulli M, Giordano G, Meli M. Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: an Italian single-center experience. *Minerva Anesthesiol.* 2016.;82(10):1077–88.
42. Cho J, Choi SM, Yu SJ, Park YS, Lee C, Lee S, i sur. Bleeding complications in critically ill patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2016.;31(2):288–95.
43. Theusinger OM, Schröder CM, Eismon J, Emmert MY, Seifert B, Spahn DR, i sur. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on rotation thromboelastometry (ROTEM®) during major surgery with hemorrhage. *Anesth Analg.* 2013.;117(2):314–21.
44. Shum H, Chan K, Wong H, Yan W. Outcome of elderly patients who receive intensive care at a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2015.;21(6):490–8.
45. Han X, Zhou F, Li H, Xing X, Chen L, Wang Y, i sur. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.*

- 2018.;18(1):192.
46. Peiniger S, Paffrath T, Mutschler M, Brockamp T, Borgmann M, Spinella PC, i sur. The trauma patient in hemorrhagic shock: How is the C-priority addressed between emergency and ICU admission? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012.;20(1):1.
 47. Tebby J, Lecky F, Edwards A, Jenks T, Bouamra O, Dimitriou R, i sur. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus. *BMC Med.* 2014.;12(1).
 48. Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics.* 2011.;66(1):9–15.
 49. Hart C, Schmid S. Coagulation disorders in the intensive care unit - what is new? *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2016.;141(11):777–80.
 50. Charlton B, Adeboyeje G, Barron JJ, Grady D, Shin J, Redberg RF. Length of hospitalization and mortality for bleeding during treatment with warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One.* 2018.;13(3):1–14.
 51. Krajina I, Milić M, Šerić V, Vezmar AM, Kvolik S. Prolonged prothrombin time during the vancomycin therapy in the ICU – therapeutic problem resolved using rotational thromboelastometry (ROTEM). *Eur J Anaesthesiol.* 2018.;35:e-Suppl 56.
 52. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007.;9(1):47–59.
 53. Arnold D, Donahoe L, Clarke F, Tkaczyk A, Heels-Ansdell D, Zytaruk N, i sur. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med.* 2007.;30(2):E93-102.
 54. Daudel F, Kessler U, Folly H, Lienert JS, Takala J, Jakob SM. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: A prospective cohort study. *Crit Care.* 2009.;13(2):1–8.
 55. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines : what is really new ? *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017.;2(1):1–6.
 56. Watson S, Kendrick K. Management of anaemia and blood transfusion in critical

- care - implementing national guidelines in ICU. *BMJ Qual Improv Rep.* 2014.;3(1):1–5.
57. Astin R, Puthuchery Z. Anaemia secondary to critical illness : an unexplained phenomenon. *Extrem Physiol Med.* 2014.;3(4):1–9.
58. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE : the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery A multicentre , observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015.;32(3):160–7.
59. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med.* 2002.;30(8):1765–71.
60. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, i sur. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000.;28(6):1871–6.
61. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood.* 2016.;128(26):3032–42.
62. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012.;34(1):43–62.
63. Nunns G, Moore E, Chapman M, Moore H, Stettler G, Peltz E, i ostali. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am J Surg.* 2017.;214(6):1215–8.
64. Savry C, Quinio P, Lefèvre F, Schmitt F. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005.;24(6):607–16.
65. Müller MCA, Balvers K, Binnekade JM, Curry N, Stanworth S, Gaarder C, i sur. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients : a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014.;18(6):1–8.
66. Teodoro L, Luz D, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ.

- Effect of thromboelastography (TEG ®) and rotational thromboelastometry (ROTEM ®) on diagnosis of coagulopathy , transfusion guidance and mortality in trauma : descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014.;18(5):1–26.
67. Haas T, Görlinger K, Grassetto A, Agostini V, Simioni P, Nardi G, i sur. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2014.;80(12):1320–35.
68. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012.;20(47).
69. Spalding G, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke C, Albes J. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of „bedside“ thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007.;31(6):1052–7.
70. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017.;25(39):1–12.
71. Pearse BL, Smith I, Faulke D, Wall D, Fraser JF, Ryan EG, i sur. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang*. 2015.;109(3):267–79.
72. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, i sur. Thromboelastography as a better indicator of postinjury hypercoagulable state than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009.;67(2):266–76.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ana-Marija Vezmar

Mjesto i datum rođenja:

Medicinski fakultet Osijek

Slavonski Brod, 5. kolovoza 1993.

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Kućna adresa:

email: anamarija.vezmar@gmail.com

Frankopanska 9, 35212 Garčin

Tel: 091/488-8823

Obrazovanje:

Od 2012. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Od 2008. – 2012. Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

Od 2000. – 2008. Osnovna škola Vjekoslav Klaić, Garčin

Demonstratura

Od 2015. – 2018. Demonstrator na Katedri za farmakologiju

Od 2015. – 2016. Demonstrator na Katedri za patofiziologiju

Od 2015. – 2016. Demonstrator na Katedri za mikrobiologiju i parazitologiju

Od 2013. – 2017. Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost

Kongresne aktivnosti

Svibanj 2018. 16. Konferencija o laboratorijskoj dijagnostici (s međunarodnim sudjelovanjem), Zagreb (Važnost i uloga laboratorijske dijagnostike u realizaciji projekata koji istražuju polimorfizme jednog nukleotida u NOD2 i MDR1 genima s nastankom upalnih bolesti crijeva, te biokemijske pokazatelje upalnih bolesti crijeva)

Travanj 2018. Festival znanosti, Osijek (Implantabilni kardioverter defibrilatori – suvremena terapija aritmija; Klasifikacija upalnih bolesti crijeva - Ulcerozni kolitis; Upalne bolesti crijeva – aktivnost bolesti: remisija i relaps)

Listopad 2017. 7. Hrvatski kongres laboratorijske dijagnostike, Poreč (Biokemijske laboratorijske pretrage upalnih bolesti crijeva iz uzorka pune krvi s osvrtom na laboratorijsku dijagnostiku anemije – prikaz projekta)

Lipanj 2017. 4th Slovenian congress of gastroenterology and hepatology, Ljubljana (Specificity of surgical therapy of inflammatory bowel disease considering previous conventional and combined conventional and biologic therapy)

Lipanj 2017. 10th ISABS Conference on forensic and anthropologic genetics and Mayo clinic lectures in individualized medicine, Dubrovnik („Step up“ i „top down“ terapijski pristup kod upalnih bolesti crijeva)

Travanj 2017. Festival znanosti, Osijek (Sekunde i minute za spašavanje života: Kardiopulmonalna reanimacija - napredno održavanje života)

Lipanj 2015. 9th ISABS Conference on forensic and anthropologic genetics and Mayo clinic lectures in individualized medicine, Bol

2013-2017. Tjedan mozga, Osijek (No brain, no pain; Gdje nastaje glas; Paradoks tolerancije; Poremećaji njuha)