



Evaluacija sepsom inducirane koagulopatije u kritično oboljelih bolesnika

Evaluation of sepsis-induced coagulopathy in critically ill patients

Helena Ostović^{1,2} , Brankica Šimac³, Ana Smajo¹, Jasminka Peršec^{1,4}

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

BROJ TROMBOCITA;
DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA;
KOAGULACIJA KRVI;
KRITIČNO OBOLJELI;
SEPSA

Descriptors

BLOOD COAGULATION;
CRITICALLY ILL;
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION;
PLATELET COUNT;
SEPSIS

✉ Adresa za dopisivanje:

Helena Ostović, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-4521-4366>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju
i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb;
e-pošta: helenaostovic@gmail.com

SAŽETAK. Zbog interakcije upalnog odgovora i koagulacijske kaskade, poremećaji koagulacijskog sustava su česta komplikacija sepsa. Kliničke manifestacije obuhvaćaju širok spektar hemostatskih promjena koje variraju od suptilnih oblika koagulopatija do fulminantne diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC). Specifična karakteristika sepsom inducirane koagulopatije (SIC) je pretjerana aktivacija koagulacijskih procesa uz izraženu supresiju fibrinolize. Tri patogenetska elementa su ključna kod nastanka DIC-a u sepsi: aktivacija koagulacije, agregacija trombocita i oštećenje vaskularnog endotela. Dodatno, oslabljena je aktivnost antikoagulantnog sustava i suprimirana funkcija fibrinolitičkog sustava. Još uvijek ne postoji zlatni standard u dijagnostičkom postupku SIC-a pa se postavljanje dijagnoze temelji na konvencionalnim laboratorijskim mjerjenjima, dijagnostičkim kriterijima za SIC i DIC te viskoelastičnim testovima za praćenje hemostaze. Laboratorijska mjerenja obuhvaćaju klasične koagulacijske pretrage dostupne u većini bolničkih laboratorija: broj trombocita, protrombinsko vrijeme i internacionalni normirajući omjer, razgradne produkte fibrina (FDPs) i fibrinogen. Pad u broju trombocita, produljeno protrombinsko vrijeme, povišene razine FDP-a i smanjene razine fibrinogena su uobičajeni abnormalni nalazi koagulacije koji prate sepsu. Dijagnostički kriteriji su definirani od strane Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) i Japanskog udruženja za akutnu medicinu (JAAM), a obuhvaćaju kombinaciju rezultata koagulacijskih testova. Viskoelastični testovi za praćenje hemostaze, kao što su rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) i tromboelastografija (TEG), koriste se u dopuni postupka dijagnostike kao indikatori aktivnosti fibrinolitičkog sustava. Iako ne postoji jasno definirano liječenje koagulopatije u sepsi, dostupno liječenje ovisi o fazi bolesti i obuhvaća antikoagulantnu terapiju (nefrakcionirani i niskomolekularni heparin, antitrombin, trombomodulin) u ranijem tijeku bolesti te nadoknadu trombocita i faktora koagulacije ukoliko su nastupile komplikacije vezane uz krvarenje. Budući da se smatra lošim prognostičkim faktorom, rana detekcija SIC-a s odgovarajućom terapijom je cilj evaluacije kritično oboljelih bolesnika sa sepsom.

SUMMARY. Due to the interaction of the inflammatory response and the coagulation cascade, disorders of the coagulation system are a frequent complication of sepsis. Clinical manifestations include a wide range of hemostatic changes that vary from subtle forms of coagulopathies to fulminant disseminated intravascular coagulation (DIC). A specific characteristic of sepsis-induced coagulopathy (SIC) is excessive activation of coagulation processes with marked suppression of fibrinolysis. Three pathogenetic elements are essential in the development of DIC in sepsis: coagulation activation, platelet aggregation and vascular endothelial cell damage. Additionally, the activity of the anticoagulant system is reduced and the function of the fibrinolytic system is suppressed. There is still no gold standard for diagnosing SIC, so the diagnosis is based on conventional laboratory measurements, diagnostic criteria for SIC and DIC, and viscoelastic hemostatic assays. Laboratory measurements include classic coagulation tests available in most hospital laboratories: platelet count, prothrombin time and international standardizing ratio, fibrin degradation products (FDPs) and fibrinogen. Thrombocytopenia, prolonged prothrombin time, elevated FDP levels, and decreased fibrinogen levels are common coagulation abnormalities accompanying sepsis. Diagnostic criteria have been released by the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) that consists of a combination of coagulation test results. Viscoelastic hemostatic assays, such as rotational thromboelastometry (ROTEM) and thromboelastography (TEG), are used to complement the measurement of fibrinolytic system activity. Although there is no clearly defined management for septic coagulopathy, available treatment depends on the stage of the disease and includes anticoagulants (unfractionated and low-molecular-weight heparin, antithrombin, thrombomodulin) in the earlier course of the disease and replenishment of platelets and coagulation factors if complications related to bleeding have occurred. As it is a poor prognostic factor, early detection of SIC with appropriate therapy is the goal of the evaluation of critically ill patients with sepsis.

Zbog interakcije upalnog odgovora s koagulacijskom kaskadom, poremećaji koagulacijskog sustava su uobičajena popratna pojava sepse. Kliničke manifestacije obuhvaćaju širok spektar hemostatskih promjena koje variraju od suptilnih oblika koagulopatija do fulminantne diseminirane intravaskularne koagulacije (*engl. disseminated intravascular coagulation, DIC*) povezane s oštećenjem organa.^{1,2}

DIC je patološko, hiperkoagulabilno stanje koje se često susreće u kritično oboljelih bolesnika. Riječ je o stečenom sindromu, karakteriziranim nastankom mikrovaskularne tromboze s trombocitopenijom uz povećanu sklonost krvarenju i višestrukoj organskoj disfunkciji.^{3,4} Svojstvo DIC-a je da se ne javlja kao izolirani poremećaj, već kao komplikacija različitih životno ugrožavajućih bolesti, u prvom redu teških infekcija, zatim malignih tumora, u opstetričkoj patologiji te kod opsežnih trauma, posebno trauma glave.^{5,6} Obilježava ga aktivacija svih sustava uključenih u zgrušavanje krvi: koagulacijskog, fibrinolitičkog i trombocitnog.⁴ Iako je svim medicinskim stanjima u podlozi zajednička pretjerana sistemska aktivacija koagulacije, razlikuje se stupanj fibrinolize te se u skladu s tim, DIC klasificira u tri klinička fenotipa: značajno krvarenje, zatajenje organa i asimptomatski tip.⁵ Primjerice, koagulopatije nastale uslijed masivne traume s hemoragijskim šokom uglavnom prati hiperfibrinoliza.⁷ Kod DIC-a povezanog s malignom bolesti, uz protrombotsko zbivanje obično se vidi pojačana endogena fibrinoliza s većom učestalosti nastanka krvarenja (30–50% ovisno o vrsti karcinoma).⁶ Suprotno tome, specifična karakteristika sepsom inducirane koagulopatije (*engl. sepsis-induced coagulopathy, SIC*) je pretjerana aktivacija koagulacijskih procesa, ali s izraženom supresijom fibrinolize što dovodi do mikrovaskularne tromboze i hipoperfuzije tkiva s posljedičnim višestrukim organskim zatajenjem.¹

Sam termin “sepsom inducirana koagulopatija”, s pripadajućim dijagnostičkim kriterijima, utvrđen je 2017. god. na Povjerenstvu za standardizaciju Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (*engl. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*).⁸ Temeljem podataka prikupljenih iz retrospektivne, multicentrične studije izrađene u Japanu, učestalost nastanka ove ozbiljne komplikacije među kritično oboljelim bolesnicima, procijenjena je između 42.2% – 66.4%.⁹ Međutim, nedavno je provedena analiza dva multicentrična, randomizirana i kontrolirana istraživanja, koja je ispitala prevalenciju ovog kliničkog entiteta u Njemačkoj.⁸ Prema tim najnovijim europskim podacima, dokumentirana je prevalencija od oko 22.1% – 24.2% u bolesnika sa sepsom. Budući da se smatra lošim prognostičkim faktorom, rana detekcija sepsom inducirane koagulopatije s odgovarajućom terapijom je od esencijalne važnosti u liječenju ove skupine bolesnika.

Patofiziologija

U septičnom zbivanju, upalna i koagulacijska komponenta su usko povezane i međusobno potenciraju jedna drugu. Tri patogenetska elementa su ključna kod nastanka DIC-a: aktivacija koagulacije, agregacija trombocita i oštećenje vaskularnog endotela.¹⁰ Iako postoji više mehanizama aktivacije koagulacije, glavnu ulogu ima tkivni faktor (*engl. tissue factor, TF*) koji je pokretač vanjskog puta zgrušavanja.¹¹ Prisutan je u endotelnim stanicama te eksprimiran na monocitima, makrofagima i cirkulirajućim izvanstaničnim vezikulama otpuštenim iz aktiviranih monocita i oštećenih stanica.^{2,10} Ukoliko dođe u kontakt s cirkulacijom, što se događa u slučaju ozljede endotela, veže se s faktorom VIIa (FVIIa) u kompleks tkivni faktor/FVIIa koji potom aktivira FX i FIX s generiranjem trombina i posljedičnim stvaranjem ugruška.¹² Drugi mehanizam vezan je uz samu indukciju ekspresije tkivnog faktora na monocitima i makrofagima putem aktivacije specifičnih receptora za prepoznavanje obrazaca (*engl. pattern-recognition receptors, PRRs*).² Ti se receptori nalaze na površini imunskih stanica i vežu na sebe molekularne obrasce povezane s patogenima (*engl. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*) i molekule pridružene oštećenju (*engl. damage-associated molecular patterns, DAMPs*). PAMPs su egzogeni čimbenici, odnosno molekularne komponente patogena, kao što su bakterijski egzotoksini i endotoksini, koji pokreću incijalni imunski odgovor tijekom sepse.¹³ S druge strane, DAMPs su endogeni čimbenici, stanične komponente domaćina (histoni, fragmenti izvanstanične DNA itd.) nastali uslijed lize stanica koji dalje potenciraju upalu i trombogenezu.¹⁴ Tu treba spomenuti i produkte aktiviranih neutrofila, tzv. neutrofilne izvanstanične zamke (*engl. neutrophil extracellular traps, NETs*), koji se otpuštaju sa svrhom eliminacije patogena, ali imaju izrazito protrombotsko djelovanje.¹⁵ Pored prethodno navedenih puteva, koji doprinose aktivaciji koagulacijske i upalne kaskade, pokrenut je i unutarnji put zgrušavanja putem fosfatidilserina prisutnog u membranama oštećenih stanica.¹¹ Fosfatidilserin je fosfolipid, normalno lokaliziran u unutarnjem sloju membranskog lipidnog dvosloja. Prilikom aktivacije stanica u uvjetima stresa premješta se u vanjski sloj membrane, gdje njegova izloženost čini signal za fagocitozu i daje stanicama prokoagulantna svojstva.¹⁶

Trombocitopenija je čest i važan nalaz u sepsi, a uzroci su multifaktorijalni. Nakon noksičnog podražaja, kao što je invazija patogena, dolazi do aktivacije trombocita kojima su ciljno mjesto djelovanja endotelne stanice i leukociti. Oštećeni endotel predstavlja adhezivnu površinu za aktivirane trombocite gdje njihova agregacija čini prokoagulantna intravaskularna mjesta za dodatno stvaranje fibrina.¹⁷ U interakciji s

leukocitima stvaraju trombocitno-leukocitne agregate koji su u ranoj fazi sepse povišeni, dok se s progresijom bolesti smanjuju zbog sekvestracije u periferiji.¹⁸ Trombocitopeniji pogoduje i smanjena proizvodnja trombocita te njihova povećana razgradnja. Trombopoeza je održana, ali promijenjena, jer se u cirkulaciju otpuštaju nezreli oblici.¹⁹ Povećana destrukcija trombocita se pripisuje fagocitozi u monocitima i makrofagima, jer je u uvjetima infekcije pojačana sinteza faktora stimulacije kolonije makrofaga (*engl. macrophage colony-stimulating factor, M-CSF*), koji potiče proliferaciju fagocitnih stanica.²⁰

U sepsi, stanice vaskularnog endotela se nalaze među prvom populacijom stanica zahvaćenih ozljedom.²¹ One čine tanku površinu luminalne strane svih krvnih žila i fiziološka im je funkcija sprečavanje nastanka tromba, regulacija vaskularnog tonusa i očuvanje vaskularne barijere. Antitrombogenu ulogu obavljaju proizvodnjom prostaciklina, prostaglandina E2 i dušikovog oksida koji sprečavaju nakupljanje i aktivaciju trombocita te produkcijom tkivnog aktivatora plazminogena (*engl. tissue plasminogen activator, t-PA*) koji sprečava nagomilavanje fibrina.²² Nakon stimulacije upalnim citokinima, sintetiziranih u imunskim stanicama kao posljedice odgovora na infekciju, endotelne stanice počinju proizvoditi velike količine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (*engl. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1*) uzrokujući inhibiciju fibrinolize.^{23,24} Pored toga, u oštećenom endotelu dolazi do smanjenog otpuštanja ranije spomenutih antitrombotičkih medijatora, pojačane ekspresija tkivnog faktora, povećanog oslobađanja von Willebrandova faktora (*engl. von Willebrand factor, vWF*) i razaranja glikokaliksa.¹⁰ Glikokaliks je sloj nalik gelu, sastavljen je od proteoglikana, glikozaminoglikana i plazmatskih proteina (albumina i antitrombina) s antitrombotičkom i protuupalnom funkcijom te značajnim utjecajem na propusnost vaskularne stijenke.^{14,25} U septičnim uvjetima, gubitak glikokaliksa rezultira novonastalim dijelovima ogoljelog endotela.¹⁴ Na tim mjestima dolazi do adhezije leukocita i agregacije trombocita te masivnog odlaganja fibrina i stvaranja tromba, što u konačnici dovodi do disfunkcije mikrocirkulacije.²⁵ Dodatno, septični endotel rezultira gubitkom vaskularne barijere (povećana kapilarna propusnost i nastanak edema), vaskularnog tonusa (razvoj vazoplegije) i protektivne imunološke funkcije.²⁴

Hiperkoagulabilno stanje izazvano infekcijom, organizam nastoji uravnotežiti fiziološkim antikoagulantnim sustavom. Njega čine endogeni antikoagulantni proteini: antitrombin, protein C i inhibitor puta tkivnog faktora (*engl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI*).²⁶ U sepsi je aktivnost nabrojanih proteina oslabljena, zbog čega je ovaj sustav nedovoljan da kompenzira progresiju koagulacije.²⁷ Antitrombin je endogeni antikoagulantni glikoprotein sintetiziran u jetri.

Ireverzibilno inhibira trombin, aktivirani faktor Xa i sudjeluje u inhibiciji upale unutar vaskularnog endotela.²⁸ Cirkulirajuće razine antitrombina su u sepsi snižene zbog smanjene sinteze u jetri, povećane potrošnje uslijed prekomjerne produkcije trombina, pojačane razgradnje proteazama i neutrofilnim elastazama te ekstravazacije zbog povećane vaskularne propusnosti.^{2,10,28} Protein C je endogeni glikoprotein koji se sintetizira u jetri pomoću vitamina K u obliku inaktivnog zimogena.²⁹ Aktivira se vezanjem na kompleks trombin-trombomodulin koji se nalazi na površini endotelnih stanica, a reakciju potpomažu endotelni receptori proteina C (*engl. endothelial protein C receptor, EPCR*).³⁰ Aktivirani protein C obavlja tri glavne funkcije: antitrombotsku (inaktivacija faktora Va i VIIa), citoprotektivnu (stabilizacija endotelne barijere, antiapoptotičko i protuupalno djelovanje) i regenerativnu (stimulacija angiogeneze, neurogeneze i cijeljenja rane).³¹ Inhibitor puta tkivnog faktora je endogeni antikoagulantni protein, inhibitor serinske proteaze, kojeg stvara nekoliko vrsta stanica, u prvom redu endotelne stanice i megakariociti, a djeluje kao inhibitor faktora Xa i kompleksa tkivni faktor-FVIIa ovisno o prisutnosti faktora Xa.³²

Esencijalna svrha fibrinolitičkog sustava je otapanje fibrina putem enzima plazmina, koji u plazmi cirkulira kao neaktivni proenzim plazminogen. Konverzija plazminogena u plazmin se odvija pomoću t-PA i urokinaza aktivatora plazminogena (*engl. urokinase plasminogen activator, u-PA*), a glavna mjesta aktivacije su fibrinski polimer i receptori na površini stanica.³³ Oba proteina su inhibirana s PAI-1. U skladu s tim, fibrinolitička aktivnost ovisi o ravnoteži između opisanih faktora, gdje t-PA i u-PA potiču razgradnju fibrina, a PA-1 ju suprimira. Najvećim dijelom je upravo prekomjerno oslobađanje PAI-1 ključno za razvoj supresije fibrinolize koja nastaje u septičnog bolesnika.³⁴ Druga razina obuhvaća fibrinolitički modulator "inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom" (*engl. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI*). TAFI je antifibrinolitički protein koji smanjuje stvaranje plazmina, na način da uklanja lizinske ostatke iz razgrađenog fibrina koji čine mjesta aktivacije plazminogena.³⁵ Iako koagulacijski procesi u sepsi primarno imaju protektivnu ulogu sprečavanja širenja patogena kroz cirkulaciju formiranjem hemostatskih barijera i fibrinskih mreža, prekomjerno odlaganje fibrina u mikrocirkulaciji i oslabljena fibrinoliza dovode do hipoksije tkiva i ishemije organa.³⁶

Dijagnostika

Cilj evaluacije kritično oboljelih bolesnika sa sepsom je u što ranijoj fazi bolesti identificirati one bolesnike koji će profitirati od antikoagulantne terapije.^{37,38} Budući da još uvijek ne postoji zlatni standard u dija-

TABLICA 1. BODOVNI SUSTAV ZA DISEMINIRANU INTRAVASKULARNU KOAGULACIJU MEĐUNARODNOG DUŠTVA ZA TROMBOZU I HEMOSTAZU. PREMA TAYLOR I SUR.⁴¹TABLE 1. INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS (ISTH) OVERT DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC) SCORING SYSTEM. BASED ON TAYLOR ET AL.⁴¹

Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score			
	0	1	2	3
Broj trombocita/Platelet count ($\times 10^9/L$)	> 100	50 – 100	< 50	–
Razgradni produkti fibrina/Fibrin degradation products	nema povećanja /no increase	–	umjereno povećanje /moderate increase	značajno povećanje /strong increase
Produljeno protrombinsko vrijeme/ Prolonged prothrombin time (s)	< 3	> 3, < 6	> 6	–
Fibrinogen/Fibrinogen (g/L)	> 1.0	< 1.0	–	–
Ukupni zbroj bodova za DIC/Total score for DIC	≥ 5			

Kratice/Abbreviations: DIC – diseminirana intravaskularna koagulacija/ disseminated intravascular coagulation

TABLICA 2. BODOVNI SUSTAV ZA DISEMINIRANU INTRAVASKULARNU KOAGULACIJU JAPANSKOG UDRUŽENJA ZA AKUTNU MEDICINU. PREMA GANDO I SUR.⁴²TABLE 2. JAPANESE ASSOCIATION FOR ACUTE MEDICINE (JAAM) DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC) SCORING SYSTEM. BASED ON GANDO ET AL.⁴²

Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score			
	0	1	2	3
Broj trombocita/Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 120	≥ 80, <120 ili/ or > 30% ↓/24 h	–	< 80 ili/ or > 50% ↓/24 h
Razgradni produkti fibrina/Fibrin degradation products (mg/L)	< 10	≥ 10, < 25	–	≥ 25
Protrombinsko vrijeme (vrijednost kod bolesnika/normalna vrijednost) – INR / Prothrombin time (value of patient/normal value) – INR	< 1.2	≥ 1.2	–	–
SIRS kriteriji/ SIRS criteria	0 – 2	≥ 3	–	–
Ukupni zbroj bodova za DIC/Total score for DIC	≥ 4			

Kratice/Abbreviations: DIC – diseminirana intravaskularna koagulacija/disseminated intravascular coagulation; INR – internacionalni normirajući omjer/ international normalized ratio; SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora/systemic inflammatory response syndrome

TABLICA 3. BODOVNI SUSTAV ZA SEPSOM INDUCIRANU KOAGULOPATIJU MEĐUNARODNOG DUŠTVA ZA TROMBOZU I HEMOSTAZU. PREMA IBA I SUR.³⁷TABLE 3. INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS (ISTH) SEPSIS-INDUCED COAGULOPATHY (SIC) SCORING SYSTEM. BASED ON IBA ET AL.³⁷

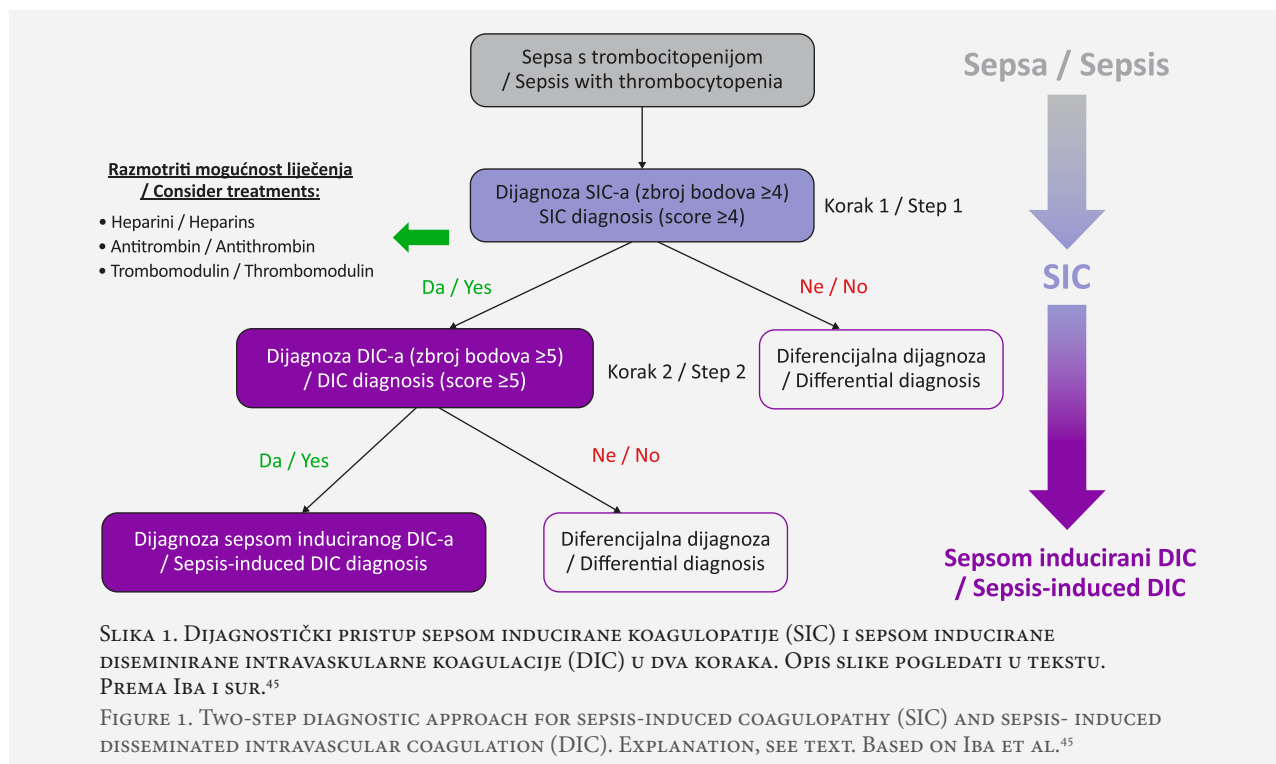
Parametar/ Parameter	Broj bodova/ Score		
	0	1	2
Broj trombocita/ Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 150	< 150	< 100
Protrombinsko vrijeme – INR/ Prothrombin time – INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
SOFA zbroj bodova/ SOFA score	0	1	≥ 2
Ukupni zbroj bodova za SIC/ Total score for SIC	≥ 4		

Kratice/Abbreviations: INR – internacionalni normirajući omjer/ international normalized ratio; SIC – sepsom inducirana koagulopatija/ sepsis-induced coagulopathy; SOFA – sekvencijska procjena zatajenja organa/ sequential organ failure assessment

gnostičkom postupku SIC-a, postavljanje dijagnoze se temelji na konvencionalnim laboratorijskim mjerenjima, dijagnostičkim kriterijima za DIC i SIC te visoko-elastičnim testovima za praćenje hemostaze.

Laboratorijska procjena obuhvaća klasične koagulacijske pretrage dostupne u većini bolničkih laboratorija: broj trombocita, protrombinsko vrijeme (udjel i internacionalni normirajući omjer), razgradne produkte fibrina (*engl. fibrin degradation products, FDPs*) i fibrinogen. Pad u broju trombocita, produljeno protrombinsko vrijeme, povišene razine FDP-a (kao što su D-dimeri) i smanjene razine fibrinogena su uobičajeni abnormalni nalazi koagulacije koji prate sepsu.³⁹

S prioritetom što ranijeg otkrivanja DIC-a, ISTH i Japansko udruženje za akutnu medicinu (*engl. Japanese Association for Acute Medicine, JAAM*) oformili su ljestvice s dijagnostičkim kriterijima čiji se koncept temelji na kombinaciji rezultata koagulacijskih testova.⁴⁰ Jedan od najčešće korištenih, je “overt DIC score” iz



2001. god.⁴¹ Sastavljen je prema odredbama ISTH i integrira kriterije za utvrđivanje prisutnosti DIC-a, neovisno o patološkom stanju koje ga je uzrokovalo. Parametri koji se uzimaju za izračun bodova su: broj trombocita, razgradni produkti fibrina (D-dimeri), produženo protrombinsko vrijeme i razine fibrinogena. Zbroj bodova ≥ 5 znači dijagnozu pozitivnu za DIC (tablica 1).

Drugi sustav kriterija, dizajniran specijalno za DIC uzrokovan traumom i sepsom, plasirao je JAAM 2006. god.⁴² Razlike u odnosu na ISTH "overt DIC score" su izostavljen kriterij razine fibrinogena, dodan kriterij sindroma sistemskog upalnog odgovora (*engl. systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) te uvođenje dinamičkih promjena broja trombocita.⁴⁰ Slijedom toga, ovaj sustav omogućuje ranije prepoznavanje koagulopatije, a time i optimalniji početak terapije. Za potvrdu dijagnoze DIC-a, usvojen je zbroj bodova ≥ 4 (tablica 2).

2017. god. ISTH je predložio novi bodovni sustav za otkrivanje koagulopatije povezane sa sepsom, poznatiji kao "SIC score" (*engl. sepsis-induced coagulopathy score*).³⁷ Cilj uvođenja dodatnog sustava bila je potreba za prognostičkim algoritmom specifičnim za koagulopatiju u sepsi prije nego nastupi progresija u DIC. Spomenuti sustav adaptiran je novoj definiciji sepse prema trećem međunarodnom konsenzusu iz 2016. god., "Sepsis-3", koji sepsi definira kao "životno ugrožavajuću organsku disfunkciju uzrokovanu disreguliranim odgovorom domaćina na infekciju."⁴³ Fokusirajući se

na karakteristike oboljelih, obuhvaća tri bodovna parametra: broj trombocita, protrombinsko vrijeme- internacionalni normirajući omjer i zbroj bodova prema ljestvici za sekvencijsku procjenu zatajenja organa (*engl. Sequential Organ Failure Assessment, SOFA*). SOFA ljestvica mjeri bodove dodijeljene prema disfunkciji četiri organska sustava (respiracijskog, kardiovaskularnog, hepatalnog i renalnog). Ukupni zbroj SIC bodova ≥ 4 se smatra potvrdom dijagnoze sepsom inducirane koagulopatije (tablica 3). Dobra prediktivna vrijednost ovih kriterija je validirana.⁴⁴

Iba i sur.⁴⁵ preporučuju dijagnostički pristup u dva koraka na temelju oba ISTH bodovna sustava, gdje je prvi korak provjera bolesnika prema "SIC score"-u, a drugi prema "overt DIC score"-u. U prvom koraku provodi se probir septičnih bolesnika s trombocitopenijom, a na drugi korak se prelazi u onih bolesnika kod kojih je zbroj SIC bodova ≥ 4 što znači pozitivan zbroj za potvrdu dijagnozu sepsom inducirane koagulopatije (slika 1).

Viskoelastični testovi, poput rotacijske tromboelastometrije (*engl. rotational thromboelastometry, ROTEM*) i tromboelastografije (*engl. thromboelastography, TEG*), koriste se u dopuni postupka dijagnostike kao indikatori aktivnosti fibrinolitičkog sustava.³⁸ Ti testovi daju cjeloviti prikaz hemostatskog procesa od stvaranja ugruška, njegove stabilizacije pa sve do razgradnje i lize ugruška.⁴⁶ U usporedbi s rezultatima standardnih testova koagulacije, ROTEM je senzitivniji u otkrivanju faze hiperkoagulacije koja se događa u ranom stadiju sepse.⁴⁷

Liječenje

Ne postoji jasno definirano liječenje koagulopatije u sepsi. Dostupno liječenje ovisi o fazi bolesti i obuhvaća antikoagulantnu terapiju u ranijem tijeku bolesti te nadoknadu trombocita i faktora koagulacije ukoliko su nastupile komplikacije vezane uz krvarenje. Trenutno važeće međunarodne smjernice kampanje za preživljavanje sepse (*engl. Sepsis Surviving Campaign, SSC*) kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom preporučuju samo farmakološku prevenciju duboke venske tromboze s niskomolekularnim heparinom (*engl. low molecular weight heparin, LMWH*).⁴⁸ Nešto egzaktnije su japanske smjernice SSC-a koje, uz tromboprolifaksu, ističu ranu dijagnozu sepsom inducirano DIC-a te primjenu antikoagulansa kao što su antitrombin i rekombinantni trombomodulin.⁴⁹ Međutim, početak primjene i optimalna doza antikoagulantne terapije te ciljana populacija septičnih bolesnika, ovim smjernicama nisu definirani.

Sa svrhom sprečavanja nastanka mikrotromba i progresije protrombotskog stanja, najčešće se koriste nefrakcionirani heparin (*engl. unfractionated heparin, UFH*) i LMWH. UFH u septičnih bolesnika ima protuupalna i imunomodulacijska svojstva, a antikoagulantni učinak ostvaruje vezanjem na antitrombin, pri čemu inhibira trombin i Fxa.⁵⁰ U usporedbi s UFH, LMWH antitrombotsko djelovanje manifestira kroz izraženiju inhibiciju FXa, ne zahtijeva laboratorijski monitoring i izaziva manje komplikacija vezanih za razvoj trombocitopenije i nastank spontanijih krvarenja.⁵¹ Czempik i sur.³⁸ u koagulopatiji induciranoj sepsom predlažu upotrebu visokih profilaktičkih doza LMWH, konkretno enoksaparina 30 mg sc. dva puta na dan s adaptacijom doze ovisno o bubrežnoj funkciji i rezultatima viskoelastičnih testova. Stav oko strategije liječenja koncentratom antitrombina podrazumijeva njegovu primjenu ograničenu na bolesnike s dijagnozom sepsom inducirano DIC-a, započinjanje terapije kad serumska aktivnost antitrombina padne ispod 70% te suplementaciju u dozi od 36–72 IU/kg.⁵² Testiranje rekombinantnog trombomodulina u septičnih bolesnika je pokazalo da se njegovom upotrebom smanjuje 28-dnevni mortalitet bez rizika nastanka većeg krvarenja u bolesnika kod kojih se razvila koagulopatija (definirana visokim INR-om i niskim brojem trombocita), ali ne i u onih bez koagulopatije.⁵³

Zaključak

SIC je trombo-inflamatorni odgovor domaćina na infekciju koji komplicira tijek sepse i povećava mortalitet. Zbog izostanka specifičnog testa za točnu potvrdu ili eliminaciju dijagnoze SIC-a, naglasak je na redovitom monitoringu koagulacijskog statusa. Klinička važnost opisanog termina je što ranije prepoznavanje hemostatskih poremećaja kako bi se omogućilo adekvatno liječenje prije nego što nastupi razvoj životno

ugrožavajućeg DIC-a. Trenutno je septična koagulopatija područje vrlo intenzivnog istraživanja kojim se nastoje otkriti novi dijagnostički biomarkeri i učinkovita terapija.

Rad je napravljen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska.

LITERATURA

1. Jhang WK, Park SJ. Evaluation of sepsis-induced coagulopathy in critically ill pediatric patients with septic shock. *Thromb Haemost.* 2021;121:457–63.
2. Tsantes AG, Parastidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG i sur. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel).* 2023;13:350.
3. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood.* 2022;139:1973–86.
4. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T i sur. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14.
5. Ohbe H, Yamakawa K, Taniguchi K, Morita K, Matsui H, Fushimi K i sur. Underlying disorders, clinical phenotypes, and treatment diversity among patients with disseminated intravascular coagulation. *JMA J.* 2020;3:321–9.
6. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol.* 2021;192:803–18.
7. White NJ. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:660–3.
8. Schmoch T, Möhnle P, Weigand MA, Briegel J, Bauer M, Bloos F i sur. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis – a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2023;13:3.
9. Tanaka C, Tagami T, Kudo S, Takehara A, Fukuda R, Nakayama F i sur. Validation of sepsis-induced coagulopathy score in critically ill patients with septic shock: post hoc analysis of a nationwide multicenter observational study in Japan. *Int J Hematol.* 2021;114:164–71.
10. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med.* 2019;8:728.
11. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132:1238–45.
12. Pawlinski R, Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 1):S70–3.
13. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, Guliashvili T, Scheirer AR, Golobish TD i sur. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One.* 2018;13:e0191676.
14. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:89–95.
15. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:2536.

16. Beattie G, Cohan C, Miraflor E, Brigode W, Victorino GP. Protective effect of phosphatidylserine blockade in sepsis induced organ dysfunction. *Surgery*. 2019;166:844–8.
17. Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payrastré B, Minville V. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3494.
18. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A i sur. Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critically ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7:115.
19. Shannon O. The role of platelets in sepsis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5:27–37.
20. Gonzalez DA, Kumar R, Asif S, Bali A, Dang AK. Sepsis and thrombocytopenia: a nowadays problem. *Cureus*. 2022;14:e25421.
21. Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021;117:60–73.
22. van Hinsbergh VW. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012;34:93–106.
23. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. *J Intensive Care*. 2015;3:8.
24. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA i sur. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45:259–70.
25. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:283–94.
26. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med*. 2015;4:105–15.
27. Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A i sur. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021;50:100864.
28. Azuhata T, Hayakawa M, Maekawa K, Komatsu T, Kuwana T, Kawano D i sur. Supernormal antithrombin activity is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620912827.
29. Eliwan H, Omer M, McKenna E, Kelly LA, Nolan B, Regan I i sur. Protein C pathway in paediatric and neonatal sepsis. *Front Pediatr*. 2022;9:562495.
30. Stojanovski BM, Pelc LA, Zuo X, Di Cera E. Zymogen and activated protein C have similar structural architecture. *J Biol Chem*. 2020;295:15236–44.
31. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. *Blood*. 2015;125:2898–907.
32. Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor: multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:9–14.
33. Flick MJ, Bugge TH. Plasminogen-receptor KT: plasminogen activation and beyond. *J Thromb Haemost*. 2017;15:150–4.
34. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:392–9.
35. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): an updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3670.
36. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:227–36.
37. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046.
38. Czempik PF, Wiórek A. Management strategies in septic coagulopathy: a review of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2023;11:227.
39. Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis. *Br J Haematol*. 2019;185:209–18.
40. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6:223–32.
41. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327–30.
42. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K i sur. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006;34:625–31.
43. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
44. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *Thromb Haemost*. 2019;119:203–12.
45. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989–94.
46. Scarlatescu E, Juffermans NP, Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thromb Res*. 2019;183:146–52.
47. Davies GR, Lawrence M, Pillai S, Mills GM, Aubrey R, Thomas D i sur. The effect of sepsis and septic shock on the viscoelastic properties of clot quality and mass using rotational thromboelastometry: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2018;44:7–11.
48. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
49. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T i sur. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021;9:53.
50. Fu S, Yu S, Wang L, Ma X, Li X. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022;22:28.
51. Li X, Liu Z, Luo M, Xi Y, Li C, Wang S i sur. Therapeutic effect of low-molecular-weight heparin on adult sepsis: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:3115–27.
52. Akahoshi T, Kaku N, Shono Y, Yamamoto Y, Takahashi K, Iyonaga T i sur. Impact of antithrombin activity levels following recombinant antithrombin gamma therapy in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221135790.
53. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, Porreca E, Vincent JL, Iba T i sur. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1618–25.