

MONITORIZAREA HEMOSTAZEI PRE-, INTRA- ȘI POSTOPERATORII

Ludovic Szilagyi, Mihai Botea

Noțiunea de hemostază corespunde unor procese fiziologice complexe ale căror rezultat final va fi oprirea hemoragiei. Rolul hemostazei este menținerea volumului sanguin, a presiunii sanguine și a fluxului sanguin printr-un vas lezat, scopul final fiind menținerea echilibrului fluido-coagulant.

Există patologii foarte variate care sunt însoțite de alterarea hemostazei, manifestându-se clinic printr-un sindrom hemoragipar sau trombotic de grade diferite sau se constată doar modificarea patologică a probelor speciale de laborator (Tabelul nr.1).

Tabelul 1. Cauzele posibile ale tulburărilor de coagulare

1. Patologii cărora li se poate asocia o hemoragie semnificativă

- coagulopatie intravasculară diseminată (CID)
- insuficiență hepatică
- deficiență – vitamina K
- hemoragii după transfuzii masive
- supradozare de anticoagulante (heparină, cumarinice)
- trombocitopenie (medicamentoasă, imunologică)
- trombocitopatie (medicamentoasă, uremie)

2. Sindroame clinice cu tromboză

- tromboza venoasă profundă
- tromboembolism pulmonar
- tromboza coronariană, cerebrală
- trombocitopenie trombotică

3. Probe de hemostază modificate fără modif. clinică deosebită

- unele forme de colagenoză (lupus)
- hiperfibrinogenemie reactivă

4. Alte sindroame clinice speciale

- hemofilia A, B
- deficiența de factori specifici;
 - amiloidoza – deficiență de F X
 - boala Gaucher – deficiență de F IX
 - sindrom nefrotic – deficiență de F IX și antitrombină III
- afecțiuni cardiace cu cianoză: deficiență calitativă de trombocite
- deficiență a factorilor de coagulare serici: nou-născuți

Majoritatea cazurilor cu alterare acută a hemostazei se încadrează în condițiile patologice din prima categorie.

În prezența unui sindrom hemoragipar se ridică mai multe întrebări:

- Există o deficiență congenitală (lipsa unui factor de coagulare)?
- Este consecința unui traumatism?
- Este iatrogenă sau postchirurgicală ?
- Apare după chimioterapie sau iradiere?
- Este antrenată o reacție imunologică?
- Există o formațiune organo-sistemică acută (CID, infecție)?
- Există o afecțiune organo-sistemică cronică (ciroză etc.)?

În chirurgie, hemoragia este inevitabilă, dar dacă hemoragia devine excesivă ea trebuie explorată.

Elementele anatomice de importanță egală a hemostazei sunt (Fig. 1): trombocitele, proteinele plasmaticice (factorii de coagulare) și sistemul vascular.

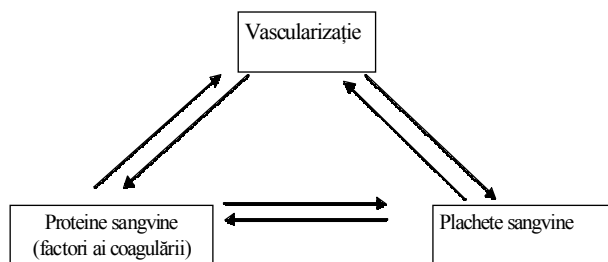


Figura 1. Cele trei compartimente ale hemostazei

După orice leziune vasculară evenimentele secvențiale declanșate cu scop hemostatic cuprind următoarele (Fig.2):

- vasoconstricție locală
- activarea cascadei coagularii
- formarea cheagului sanguin (dopul de fibrină)
- retracția și liza cheagului (refacerea canalului vascular)

Dezechilibrul dintre fazele hemostazei duc la hemoragii sau tromboze cu manifestări clinice sau subclinice.

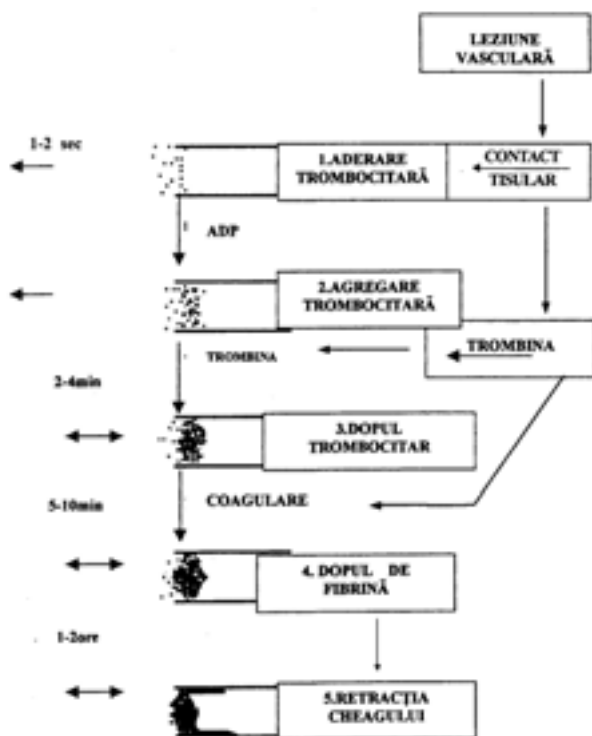


Figura 2. Formarea dopului hemostatic primar și secundar

I. ROLUL ENDOTELIULUI ȘI A TROMBOCITELOR

(Faza I - vasculo-plachetară a hemostazei)

Endoteliul vascular este o membrană semipermeabilă (previne pierderea coloizilor circulanți) cu proprietăți anticoagulante multiple:

- conține heparină pe suprafața intraluminală;
- suprafață „ideală” pentru activitatea antitrombinei III (AT-III);
- produce prostaciclina care este un vasodilatator potent (fluxul local va crește) și inhibă funcția hemostatică a trombocitelor (agregarea);
- dispune de receptori speciali – trombomodulină – care formează un complex cu trombina, scăzând radical funcția ei asupra fibrinogenului;
- complexul trombină-trombomodulină activează proteina C (un anticoagulant fiziologic dependent de vitamina K) care inactivează FV și FVIII și reglează eliberarea activatorilor tisulari ai plasminogenului.

După formarea dopului hemostatic definitiv, endoteliul vascular, va avea un rol important în procesul fibrinolitic : sintetizează activatorii tisulari ai plasminogenului, care după transformarea în plasmină, se vor lega de fibrină ducând la liza cheagului.

Trombocitele (Tc)- se poate considera „cheia” procesului de coagulare având în vedere că ele se implică în fiecare fază a procesului hemostatic.

Formarea dopului trombocitar este primul răspuns „nonvascular” al organismului la o leziune vasculară. Ele activează cascada coagulării, de asemenea inițiază rețracția cheagului.

Funcțiile hemostatice a trombocitelor se realizează numai dacă ele există într-un număr și cu o funcție adecvată. Numărul normal al trombocitelor variază între 140.000 – 340.000/mm³.

Pe parcursul hemostazei Tc aderă pe peretele vasului lezat, urmat de degranulare și agregarea lor sub forma unui dop, eliberând mediatorii biochimici. În condiții normale Tc circulă liber, suspendate în plasmă. După o leziune vasculară, este afectată integritatea endoteliului ducând la apariția unor breșe (zone mlăștinoase), expunând colagenul subendotelial, care atrage Tc circulante din plasmă. Acest fenomen se realizează într-un interval de 15-20 sec. de la leziune. Urmează o modificare dinamică a arhitecturii plăcuțelor – din formă discoidă (normală) se schimbă în formă sferică cu spini, expunând receptorii de pe suprafața lor. Procesul se continuă cu degradarea veziculelor, eliberând o serie de substanțe biologice active.

Aderarea plachetelor la țesutul subendotelial presupune prezența unei cantități suficiente de Ca⁺⁺-ionul care induce modificarea arhitecturii, facilitează desfășurarea agregării, degranularea și activarea cascadei arahidonice. Aderarea plachetară la țesutul subendotelial se realizează când receptorii de pe suprafața ei se leagă de factorul von Willebrand – formând un „pod” între celulă și subendoteliu. Eritrocitele contribuie la procesul de aderare prin facilitarea migrării Tc-lor circulante către leziunea vasculară și prin eliberarea de ADP, care favorizează „lipirea” plachetelor la colagenul expus.

Doi dintre mediatorii biologici eliberați de către plachetele aderate – serotonina și histamina – acționează instantaneu asupra musculaturii netede din peretele vascular lezat, inducând vasoconstricție temporară locală. Vasoconstricția mai este amplificată și prin reflux neural local. Vasoconstricția scade fluxul sanguin și diminuează hemoragia.

Alți mediatorii eliberați după degranularea plachetelor activate pot intensifica sau inhiba activitatea plachetară, eventual chiar și procesul formării cheagului. ADP-ul promovează aderarea și degranularea Tc-lor din jurul leziunii, prin transformarea membranei trombocitare „netede” într-una „denivelată”, lipicioasă. În final reacția duce la agregarea Tc-lor și formarea dopului plachetar care astupă endoteliul lezat. În caz că efectul ADP-ului nu este neutralizat și fluxul sanguin laminar local nu este eficient în îndepărtarea Tc-lor din zona lezată, agregarea plachetelor se va continua în mod nedefinit. Acest lucru este prevenit de către două derivate

antagoniste de prostaglandine: Thromboxanul A_2 (THA_2) eliberat de plachete, și prostaciclina 2 (PGI_2) sintetizată de celulele endoteliale. THA_2 induce vasoconstricție și promovează degranularea plachetară, care eliberează și mai mult ADP. PGI_2 inhibă acțiunea THA_2 prin inducerea vasodilatației și prin inhibarea degranulării plachetare. Efectul final a interacțiunii dintre THA_2 și PGI_2 va fi limitarea agregării plachetare exclusiv la nivelul regiunii lezate, prevenind aderarea lor pe endoteliul vascular normal. Factorul de neutralizare a heparinei eliberat de Tc (F plachetar 4) contribuie la amplificarea formării cheagului la nivelul leziunii endoteliale.

În caz că leziunea vasculară este minoră, hemostaza temporară se realizează prin formarea dopului Tc în decurs de 3-5 min. Dopul trombocitar astupă zilnic nenumărate leziuni vasculare la nivelul microcirculației, în mod particular la nivelul capilarelor. În caz că numărul sau funcția plachetară este insuficientă, la nivelul țesutului subcutanat și în alte țesuturi se formează zone hemoragice mici pe care le numim purpuri.

Membrana trombocitară activă, de asemenea, mai servește ca suprafață preferențială pentru interacțiunea macromoleculor complexului coagulării ($FIXa$, VIII, X, Xa , V, Ca) și asigură o barieră protectivă împotriva anticoagulantelor naturale cum este ATIII plasmatică.

Există date care atestă rolul Tc în activarea FXII în prezența ADP-ului. El poate servi eventual drept cale alternativă pentru activarea directă a FXI. Faza finală a coagulării – retracția cheagului se realizează sub influența tromboplastinei, care, de asemenea este o proteină trombocitară (similară cu actomiozina).

Reacția vasculară postlezională

Reacțiile biologice antrenate după o leziune vasculară sunt foarte complexe, pe când legile fluxului fluidelor la nivelul leziunii sunt cât se poate de simple: extravazarea de sânge va continua până când presiunea din lumenul vascular depășește presiunea din jurul vasului. Reacțiile vasculare pentru oprirea hemoragiei postlezionale sunt următoarele:

- vasoconstricție, care scade extinderea defectului vascular
- se deschid anastomozele interarteriole, rezultând șuntarea zonei lezate
- va crește permeabilitatea endotelială, care duce la acumularea de lichide în spațiul extravascular și la hemoconcentrație vasculară
- acumularea de sânge în spațiul extravascular

Toate acestea determină echilibrarea gradientului de presiune intra și extravascular ceea ce conduce la oprirea hemoragiei.

II. FUNCȚIA FACTORILOR DE COAGULARE

(Faza II a hemostazei – coagularea)

Majoritatea vaselor de sânge din organism au un diametru sub un milimetru. La nivelul acestor vase, Tc și Factorii decoagulare (Fcg) au un rol important în hemostază. Hemostazei primare și formării dopului trombocitar li se asociază formarea dopului de fibrină, al cărui rezultat final va fi dopul hemostatic definitiv. Evenimentele secvențiale complexe din care rezultă activarea FX servesc ca un „amplificator biologic”, astfel transformarea fibrinogenului (Fbg) în fibrină (Fb) este precedată de un stimul minor.

Cheagul de sânge, de fapt, este o rețea formată din fibre de proteine, care stabilizează dopul de fibrină și capturează alte elemente celulare, cum sunt eritrocitele, fagocitele, microorgansimele și altele. Fibrele sunt formate din filamente de fibrină care în mod normal nu sunt prezente în circulație, dar este produsul final al cascadei coagulării, precedată de o serie de reacții enzimatice între factorii de coagulare.

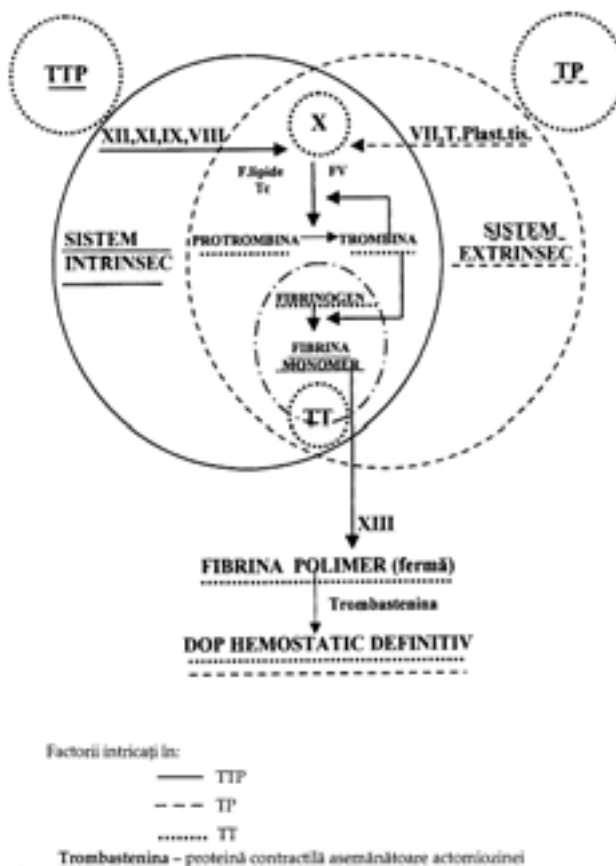


Figura 3. Cascada coagulării

Conform teoriei „cascadei coagulării” procesul coagulării este o „reacție de lanț” unde fiecare factor de coagulare este transformat în forma lui activă prin intermediul acțiunii factorului precedent, finalizându-

se cu formarea fibrinei. Am mai putea adăuga o altă caracteristică și anume că factorii de coagulare solubili în final sunt transformați în fibrină insolubilă (Fig.3).

Cascada coagulării este pornită prin intermediul căii intrinseci¹ care se activează când FXII din plasmă vine în contact cu țesutul subendotelial expus după o leziune vasculară;² și prin intermediul căii extrinseci, care se activează în momentul când tromboplastina tisulară, substanță eliberată de celulele endoteliale lezate, vine în contact cu FVII (procon-vertină, autoprotrombină);³ cele două căi se întâlnesc la nivelul FX, pe care îl activează inițiind activarea căii comune care duce la formarea fibrinei.

Conceptul modern al sistemului coagulării

Împărțirea procesului coagulării în mod rigid în calea intrinsecă și calea extrinsecă, astăzi este abandonat, datorită modificării teoriei cascadei.

Modificările introduse sunt:

- FVIIa din calea extrinsecă poate activa direct FIX din calea intrinsecă

- FVII poate fi direct activat de către FXIIa, IXa, Xa și IIa

- Se presupune că FVII este **proteina reglatoare „cheie”** care inițiază coagularea sângelui.

De asemenea, se presupune că inhibitorul factorului tisular (tissue factor path way inhibitor – TFPI) este o proteină cu rol deosebit de important în reglarea hemostazei.

Controlul mecanismelor hemostazei

Evenimentele reglatoare majore în procesul coagulării, inclusiv activarea factorilor de coagulare, inhibarea acestor factori activi și producerea proteinelor circulante cu proprietăți anticoagulante se desfășoară pe suprafața membranelor. Suprafața endotelială este sediul cel mai important a hemostazei. În ciuda prezenței permanente a factorilor de coagulare și a plachetelor în circulație, sângele se menține în stare fluidă în condiții fiziologice.

Endoteliul vascular dispune de două proprietăți care previn coagularea:

- suprafață netedă, lucioasă a endoteliului vascular, previne aderarea plachetelor;

- încărcarea electrică negativă a proteinelor din celulele endoteliale respinge plachetele și factorii coagulării cu încărcare electrică similară.

Lezarea suprafeței endoteliale afectează aceste proprietăți, favorizând aderarea plachetelor și activarea sistemului intrinsec a coagulării.

Odată activat, procesul coagulării va fi controlat de către anticoagulante, unele fiind chiar produsul cascadei coagulării însuși. De exemplu, odată cu formarea unui cheag, fibrele de fibrină absorb 85 –

90% din trombina produsă la locul leziunii. Trombina rămasă va fi inactivată de ATIII.

Alte anticoagulante, în mod special heparina, sunt produse și secretate de către mastocite și celulele bazofile tisulare activate de leziunea tisulară. Heparina inhibă coagularea și accelerează absorbția trombinei de către cheag.

III. RETRAȚIA ȘI LIZA CHEAGULUI DE SÂNGE

(Faza III a coagulării – liza cheagului – fibrinoliza)

După formarea cheagului urmează retracția, „solidificarea” lui. Procesul începe cu scurtarea filamentelor de fibrină. Ele devin mai scurte, mai dense și mai puternice, antrenând apropierea marginilor leziunii vasculare, acoperind locul leziunii. Retracția cheagului este facilitată de către cantitatea mare de plachete capturate în țesătura de fibrină. Plachetele contractă și „tracționează” filamentele de fibrină mai aproape între ele și eliberează un factor care stabilizează fibrina (trombastenina). Conracția cheagului duce la expulzarea serului deproteinizat din țesătura de fibrină.

Procesul anterior se realizează în câteva minute după formarea cheagului, ducând la expulzarea majorității serului din fibrină în decurs de 20 – 60 min.

Liza cheagului de fibrină

Scopul fibrinolizei este localizarea procesului de formare a cheagului în patul vascular lezat și refacerea interiorului canalului vascular.

Există o serie de mecanisme care limitează procesul trombozei intravasculare:

- fluxul sanguin rapid care diluează concentrația factorilor coagulării sub pragul necesar coagulării;

- clearance-ul factorilor coagulării activați de către ficat și de către sistemul reticulo-endotelial;

- activitatea inhibitorie a unor proteine plasmatice naturale cum este ATIII și proteina „C”;

Sistemul fibrinolitic lizează fibrina, remodelând aria lezată, previne extinderea procesului trombolitic și recanalizează vasul. Similar coagulării, sistemul plasminogen este format din profactori inactivi, activatori și inhibitori. Activatorul primar al sistemului plasminogen este activatorul tisular, care se leagă în mod selectiv de moleculele de fibrină care conțin plasminogen, pe ultimul transformându-l în plasmină (PI). Acest eveniment va limita formarea mai departe a fibrinei. Plasmina este o proteină care digeră multe substanțe: fibrinogenul, FV, FVIII. În condiții normale, plasmina eliberată de pe suprafața fibrinei este repede inactivată de inhibitorul ei natural, alfa-2 antiplasmina.

Funcția fiziologică a fibrinolizei este locali-

zarea depunerilor de fibrină la nivelul zonei lezate, de asemenea îndepărtarea dopului hemostatic secundar pe parcursul vindecării.

Activatorii fiziologici recunoscuți ai fibrinolizei sunt: exercițiul fizic, anoxia, stresul și procesul coagulării din care FXIIa și trombina pot transforma plasminogenul în plasmină. Prin urmare activarea sistemului fibrinolitic, ca răspuns la depunerile de fibrină în patul vascular, trebuie considerat ca un proces de autoapărare normală.

Fibrinoliza patologică este răspunsul la o trombogeneză exagerată care, de obicei, apare în condiții de CID. Fibrinoliza patologică rareori apare fără stimulul unei tromboze exagerate. În ambele condiții, plasmă există liberă în circulație și digeră pe lângă fibrină și fibrinogenul, FV și FVIII. În condiții normale, plasmă acționează primordial asupra fibrinei, scindând-o în fragmente mai mici cunoscute sub denumirea de „produși de degradare” ai fibrinei. Aceste substanțe au proprietăți anticoagulante prin intermediul inhibării reacției de polimerizare a fibrinei monomere.

MONITORIZAREA PERIOPERATORIE

Conceptul de monitoring al hemostazei presupune cunoașterea, supravegherea, urmărirea și evaluarea dinamică a statusului clinic și a testelor de laborator ale pacientului. Ca atare, monitorizarea perioperatorie a hemostazei trebuie să cuprindă: anamneza, examenul clinic și urmărirea evoluției probelor biologice.

1. ANAMNEZA

Întrebările ținute trebuie să evalueze și să clarifice următoarele aspecte:

a) Există predispoziție pentru hemoragie ?

- sufuziuni sanguine, hematoame intra-musculare spontane

- hemoragii spontane de mucoasă

- transfuzii în antecedente

- medicația curentă

b) Există predispoziție pentru hipercoagulare?

- tromboză venoasă profundă

- embolie pulmonară

- accident vascular cerebral

c) Hemoragia de tip „capilar”, care clinic se manifestă prin „prelingere” de sânge sau prin dezvoltarea sufuziunilor sanguine după un traumatism minor, sugerând un defect hemostatic capilaro-plachetar.

d) Disfuncția hemostazei secundare (faza de coagulare) se manifestă prin hemartroze, hematoame, care sunt consecința hemoragiilor din „vasele mari” și sugerează întotdeauna un deficit de factor specific.

2. EXAMENUL CLINIC – trebuie să răspundă următoarelor întrebări:

Procesul hemoragic este localizat sau difuz?

Este legat sau nu de o leziune anatomică sau chirurgicală?

Există semnele unei tromboze venoase sau arteriale?

Elemente clinice sugestive:

- splenomegalia și trombocitopenia

- prezența semnelor hipertensiunii portale, sinteza hepatică insuficientă a F.coag.

- neoplazia diseminată poate induce CID ac sau cr.

- teleangiectazia arterială sau venoasă poate fi prezentă la pacienții hepatici sau la cei cu boală von Willebrand.

Prezența sindromului hemoragipar poate fi „marker-ul” clinic al unei disfuncții organo-sistemice multiple.

3. PROBE DE LABORATOR

Principiul general: respectarea strictă a normelor de recoltare și tehnologia procedurilor de laborator!

A. Teste pentru evaluarea fragilității vasculare

Notă: presupune integritatea constituenților peretelui vascular și a funcției trombocitare

• **Metoda de decompresiune** (proba ventuzei):

- efectuarea unei decompresiuni de durată și pe o suprafață cutanată determinată, urmărind apariția peteșilor cutanate

- rezistență anormală:

- apariția peteșilor la presiuni negative < 20–25 cm Hg

- nr peteșilor > de 2–3 pe o suprafață de 2 cm² este patologică

• **Metoda „hiperpresiunii” în vasele antebrațului**

Proba Rumpel–Leede: cu manșeta tensiometruului pe braț realizăm o presiune inferioară celei sistolice cu 10–15 mm Hg, urmărind apariția peteșilor la nivelul antebrațului timp de 5 min

a. test normal: absența peteșilor

b. test pozitiv: peteșii pe antebraț, încheietura mâinii și suprafața dorsală a mâinii

Probe pozitive:

- angiopatii: deficit de vit. C, infecțioase, anafilaxie, purpura Schonlein - Henoch, intoxicații endogene, uremie, diabet

- angiopatii degenerative, boala von Willebrand

- deficit cantitativ și calitativ de Tc

- disglobulinemie, poliglobulii, leziuni cronice hepatice, renale

B. Explorarea funcției plachetare. Anamneza – **PRIORITARĂ !!!**

1. Numărarea Tc-lor (NTc) – test cantitativ

- indice de eroare aprox. 15%
- norm: 120.000 – 300.000 / mm³
- hemoragie clinică poate apărea când nr. Tc < 50.000 -70.000

2. Studiu citologic (frotiu): – morfologia și dimensiunea Tc-lor; numărul agregatelor Tc-are

3. Timpul de sângerare (TS) - T necesar opririi hemoragiei după o incizie standardizată

- metoda Duke: normal 2-4 min
- metoda Ivy: normal 4-10 min

Factorii tehnici influențabili:

- incizia
- temperatura ambiantă
- dezinfectantul utilizat
- regiunea înțepată

Factori biologici importanți

- nr și calitatea Tc
- statusul peretele vascular
- tromboplastinogeneza exogenă

• urmărirea retracției în eprubete gradate la intervale fixe: 2 h – 24 h

Rezultatele exprimă procentual volumul cheagului, scăzând volumul serului rămas după îndepărtarea cheagului din volumul sanguin inițial

- normal la 2 h – 30% ser; 70 % cheag
- normal la 24 h – 45% ser și 55% cheag

Factorii de influență

- nr, calitatea Tc
- nr eritrocitelor
- vâscozitatea sângelui
- fibrinogenul
- trombinogeneza

Retracția cheagului întârziată: trombocitopenie, trombocitopatie, hipertrombocitopatie

Retracția cheagului accelerată: tromboze

C. Testele pentru evaluarea coagulării:

Timpul de coagulare al sângelui total (TC):

- determinarea timpului necesar coagulării sângelui „in vitro” în contact cu sticla la 37°C
- investighează toate etapele coagulării intrinseci și faza finală a coagulării

Tabelul 3. Disfuncții trombocitare

CANTITATIVE	CALITATIVE
Distrugere crescută	Medicamente
1. Afecțiuni imune - purpura trombocitopenică: trombotică, uremică, idiotipică - lupus eritematos - imunodeficiență câștigată - droguri: heparina, chinina, sulfamide, peniciline, cefalosporine	-antiinflamatoare nonsteroidice -corticosteroidi -antibiotice: peniciline, cefalosporine, clorochine, nitrofurantoin -inhibitori ai fosfodiesterazei: dipiridamol, metilzantine(teofilina) -antihistaminice -α-blocante(fentolamina)
2. Sepsa	-destran
3. Afecțiuni non-imune distrugere mecanică (fy- pass cardiopulmonar, hipertermic)	-etanol -furosemid
4. Consum (CID)	
Producție diminuată inhibiție medulară: chimioterapie, virus (citomegalie, Epstein-Barr, herpes simplex, parvo virus, toxine)	

◆ *TS crescut:*

- trombocitopenie < 70.000 / mm³

- trombocitopatie: congenitale, dobândite, deficiență Fcg I, V, IX, X, XI, angiopatie constituțională

4. Retracția cheagului este o proba calitativă.

Explorează integritatea și durata diminuării volumului cheagului (expulzia serului)

Normal: 2 – 4 ore la 37 grade C

Metode

• urmărirea intensității și duratei retracției cheagului în tubul de sticlă în care am determinat TC la interval de 2 – 4 ore de la recoltare

Metode

1. Metoda Lee – White (LW) – Normal 8 – 12 min:

- Factori de influență: traumatizarea vasului, bula de aer din seringă, diametrul, curățenia și agitarea tubului, temperatura

- Este un test de rutină (cu sensibilitatea scăzută) în evaluarea echilibrului fluido – coagulant

- Sesizează coagulopatii severe

T. L – W normal nu exclude posibilitatea diatezei hemoragice datorită coagulării deficitare

T. L – W prelungit:

- hemofilie A, B (90 min – 120 min)

- sindrom Hageman (> 60 min)

- boala Rosenthal (>25 min)

- afibrinogenemie

- anticoagulante circulante (>20 – 60 min)

- terapia cu heparină

T. L – W este normal în: trombocitopenie, anomalii ale complexului protrombinic, terapie cu cumarină.

T. L – W scurtat: nu are valoare clinică deosebită (tehnica greșită, infecții, icter mecanic, neoplazii, boala trombocito-embolică)

2. Timpul de coagulare al plasmei recalcificate - T. Howell (T Hw)

T. Howell (T Hw): măsoară TC după recalcifierea plasmei (oxalate sau citrate), bogată în plachete (Fig.5.).

Este un test al coagulabilității globale intrinseci și

a fazei coagulării în care sunt implicați toți factorii plasmatici (mai puțin F VII) și factorii plachetari, evaluând astfel activitatea hemostatică, plasmatică și funcția plachetară.

- T Hw normal: 90 sec – 120 sec;
- T Hw prelungit > 120 sec. este semnificativă:

- alterări profunde ale echilibrului fluido-coagulant

- trombocitopenii
- terapie cu heparină

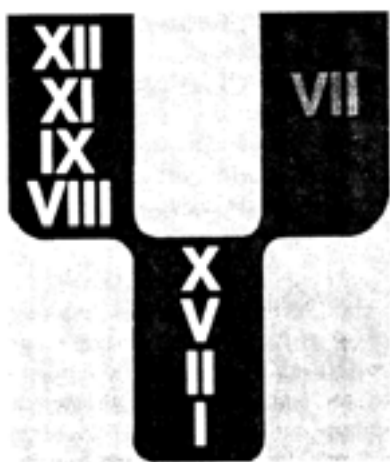


Figura 5. Timpul Howell

Este testul de elecție în urmărirea heparinoterapiei (se recomandă dublarea valorii normale).

Nu decelează hipercoagulabilitatea.

Cu ajutorul T Howell se poate face și diferențierea tipurilor principale de hemofilie. Corectarea T Howell alungit prin adăugarea de plasmă normală pledează pentru hemofilia A, iar corectarea T Howell după adăugarea serului normal pledează pentru hemofilia B.

T Howell poate decela prezența anticoagulantului circulant (hemofilie prin anticoagulanți, lupus eritematos diseminat, reumatism, dermatoze, nefropatii, hemopatii, etc.).

În toate aceste afecțiuni anticoagulantul este de tip antitromboplastinic. Metoda nu poate evidenția anticoagulanții de tip antitrombinic, care este demonstrabil prin timpul de trombină.

3. Timpul de cefalină sau Timpul de tromboplastină parțială (TTP)

Este un test de coagulare plasmatică globală care implică în desfășurarea sa toți factorii plasmatici (mai puțin F VII, F XIII) și factorii căii comune a coagulării (Fig.6.).

Adăugarea plasminei decalcificate unui echivalent plachetar (cefalina – înlocuitor al fosfolipidelor trombocitare) face testul independent de F plachetar

Sensibilitatea TTP-ului este mai mare față de T Hw

Valorile obținute depind doar de variațiile valorilor factorilor plasmatici.

TTP normal: 70 – 110 sec.

O prelungire cu 20 sec. este semnificativă – marcând deficiență globală a factorilor plasmatici XII, XI, IX și VIII.



Figura 6. T de tromboplastină parțială (TTP)

Practicat și interpretat în paralel cu T Hw și TQ dă indicații complete, pe care nici unul dintre ele, în parte, nu le poate furniza.

TQ normal, TTP prelungit este dovada unui deficit al F VIII, XI, IX sau XII.

4. Timpul de cefalină – caolin sau T de cefalină activat (TTP activat TTPa)

Este un test mai perfecționat față de anteriorul. Adaosul de caolin realizează o activitate maximă a FXII, crescând sensibilitatea și exactitatea testului.

Testul se bazează pe recalcifierea plasmiei deplachetate, în prezența cefalinei (substituent plachetar) și a caolinului (activare standardizată a FXII). Astfel, se explorează coagulabilitatea globală intrinsecă și faza finală a coagulării (FXII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). Nu evaluează FVII și FXIII.

Valorile normale sunt sub 35 sec.

La subiecții mai vârstnici se pot întâlni valori mai scurte. Scurtarea acestui timp nu poate avea semnificație patologică. Unii autori o consideră ca un indiciu de hipercoagulabilitate.

Alungirea sa este considerată patologică când depășește valoarea maximă a normalului cu 10 sec. Ea se întâlnește în:

- deficitul congenital (cu T Quick normal) de: FXII, FIX (homofilia B), FVIII (hemofilia A);
- deficit de F von Willebrand;

Alungirea TTPa și a TQ se găsesc în afecțiunile hepatice și CID ca și în tratamentul cu cumarine sau cu heparină.

5. Timpul Quick (TQ)

Este o metodă de explorare a factorilor coagulării

din calea extrinsecă (VII, X, V, II) și a căii comune care constituie complexul protrombinic (Fig.7). Este un timp de recalcificare efectuat în prezența unui exces de tromboplastină tisulară (FIII). Coagularea indusă merge pe cale extrinsecă, scurtcircuitând factorii din sistemul intrinsec (VIII, IX, XI, XIII care activează FX).



Figura 7. Timpul Quick

Testul investighează:

- formarea tromboplastinei exogene din interacțiunea factorilor tromboplastinici tisular cu factorii plasmatici VII, X, V și calciul ionic
- trombiniformarea din protrombina plasmei de testat
- formarea de fibrină, consecutiv acțiunii trombinei

Rezultatele TQ se exprimă fie în secunde, indicându-se în paranteză TQ al laboratorului respectiv pentru o valoare normală (12-13 sec.), fie sub forma „*indicii de protrombină*”, în care TQ, în secunde, al plasmei de testat este raportat la cel al unei plasmă normale, considerat ca 100%. Prin această exprimare procentuală, valorile normale sunt cuprinse între 85-100%; iar sub 15% se atinge potențialul hemoragic.

S-a mai propus exprimarea sub forma unui raport între valoarea în secunde a TQ al plasmei de testat și al unei plasmă normale, exprimare care în cazuri patologice arată de câte ori este mai mare TQ al plasmei de testat comparativ cu plasma normală. Nivelul potențial hemoragic este atins când valoarea raportului depășește 2,5.

Tromboplastina – reactivul de bază al determinării TQ, are activitate variabilă de la o sursă de fabricație la alta datorită provenienței. De aceea, rezultatele obținute în secunde la determinarea TQ nu pot reprezenta un reper de referință, în special în monitorizarea tratamentului cu anticoagulant de tip antivitamină K1 (cumarinice).

De aceea s-a recurs la înlocuirea valorii TQ exprimat în secunde, cu rata TQ care este rezultatul raportului dintre TQ bolnav /TQ martor normal. Astfel variațiile tehnice ale testului sunt eliminate; raportul

nu este afectat întrucât TQB și TQN variază în aceeași proporție.

TQ este alungit în deficiențele congenitale și dobândite ale factorilor complexului protrombinic (II, VII, X), toți sintetizați de ficat în prezența indispensabilă a vitaminei K. Hipovitaminoza K apare datorită unei sinteze sau absorbției insuficiente (sterilizarea florei intestinale de către antibiotice, malabsorbție, lipsa bilei sau a sucului pancreatic din intestin, etc.); în fibrinoliza primară sau secundară rezultă consumul exagerat ale acestor factori; anticoagulantele cumarinice inhibă competitiv vitamina K; leziunile severe hepatocelulare acute sau cronice afectează capacitatea de sinteză hepatică a proteinelor, inclusiv sinteza factorilor de coagulare II, VII, X, V.

În icterele prelungite, este important de precizat dacă alungirea TQ se datorează hipovitaminozei K datorită alterării absorbției intestinale, sau datorită incapacității celulelor hepatice lezate de a mai utiliza această vitamină. Normalizarea TQ după administrarea parenterală a vit.K, demonstrează mecanismul hipovitaminozic, în timp ce nemodificarea TQ pledează pentru leziuni hepatocelulare severe (testul Koller).

Incitant, TQ este alungit în afecțiuni renale, hematologice (leucemii, poliglobulii, trombocitemii) în cancer, în special în cele metastatice.

Scurtarea TQ se observă în ultima parte a sarcinei, în infecții acute, supradozare de vit. K, în boala tromboembolică.

TQ este normal în diatezele hemoragice prin defecte ale tromboplastinogenezei plasmatice sau în modificări numerice și calitative plachetare.

INR – Raportul Internațional Normalizat – International Normalized Ratio

Obținerea preparatelor comerciale de tromboplastină folosite pentru determinarea TQ a dus la apariția unor erori de dozare a cumarinicelor. A apărut necesitatea unei metode de standardizare a TQ, prin utilizarea INR. Astfel a fost adaptat un preparat de tromboplastină „de referință” față de care toate preparatele comerciale să fie „calibrate”.

$$INR = \text{Ration}^{ISI} = \left(\frac{\text{Patient PT (s)}}{\text{Normal PT (s)}} \right)^{ISI}$$

D. Fibrinoformarea

1. Timpul de trombină (TT)

Este un test simplu, care ne dă relații valoroase asupra fibrinoformării.

În prezența unei cantități standard de trombină, o plasmă normală cu nivel de fibrinogen normal, coagulează într-un timp definit și constant.

Testul constă în determinarea timpului necesar coagulării unei plasmă decalcificate după adăugarea unui exces de trombină. Valorile normale sunt cuprinse între 15 – 20 sec.

Înterpretare – alungirea relevă:

- o anomalie a fibrinogenului
calitativă – disfibrinogemie
cantitativă – afibrinogemie congenitală
 - hipofibrinogemie - congenitală
 - constituțională
 - câștigată (CID, fibrinoliză, af. hepatice grave)
- prezența unei antitrombine în exces
 - produse de degradare a fibrinei, mielom
 - heparinoterapie

2. Dozarea fibrinogenului plasmatic

Fibrinogenul servește în coagulare doar ca substrat. Variațiile sale cantitative vor influența evoluția procesului coagulării, când fibrinogenemia scade sub 0,5 g %, Astfel, dozarea lui este indicată doar când celelalte teste sugerează posibilitatea unei hipofibrinogenemii și în special în stările fibrinolitice.

Metodele de determinare pot fi gravimetrice, enzimatic, spectrofotometrice etc.

Valori normale sunt între 2,5 – 4,5 g/l plasmă.

Hipofibrinogenemie (valori < 2 g/l) se întâlnește în:

- defect genetic
- hepatopatii severe
- hemopatii (leucoze ac.)
- sindroamele de proteoliză ac.
 - CID – fibrinoliza secundară
 - fibrinoloza primară: - afecțiuni distructive pulmonare, ureter, prostată
 - neoplasme
 - policitemia vera

Hiperfibrinogenemia (valori > 5 g %) întâlnim în:

- infecții acute, localizate sau generale
- hemopatii Hodkin, sarcomatoză, leucemie
- colagenoze
- icter colestatic
- nefrite cronice
- postoperator

E. Explorarea fibrinolizei

Problema explorării fibrinolizei (FBL) în clinică se pune diferit, în funcție de evoluția sindromului fibrinolitic. În formele acute și supraacute, evoluția sindromului nu permite de cele mai multe ori investigarea FBL, deoarece metodele de studiu al acestui proces, de obicei, necesită un timp lung. În asemenea cazuri diagnosticul se pune doar pe semnele clinice caracteristice și pe constatarea că sângele

venos nu coagulează spontan, nici după adăugarea de trombină sau, dacă a coagulat, cheagul se dizolvă spontan. În schimb, în formele subacute sau latente care pot însoți afecțiuni hepatice (acute sau cronice), sanguine (leucemii, poliglobulii, etc.) purpură trombocitopenică, tumori metastatice, activitatea fibrinolitice se poate investiga amănunțit. Tratamentul trombolitic necesită de asemenea, investigarea activității fibrinolitice.

Suspiciunea clinică de FBL impune efectuarea unor teste orientative care furnizează rezultatele cele mai rapide: testul liza cheagului sanguin sau plasmatic, obținut prin recalciere sau adaos de trombină, are loc în mod normal la 37°C în peste 24 de ore, iar în fibrinoliza acută în 1–5 ore.

În cazuri extreme, sângele sau plasma nu coagulează la adaosul de trombină din cauza consumului sau proteolizei unor factori ai coagulării.

În fibrinoliza primară nr. plachetelor sanguine nu este modificat și activitatea litică poate fi transmisă sângelui sau plasmei normale.

În fibrinoliza secundară, consecutivă CID, există trombopenie accentuată și transmiterea activității litice nu se poate face.

1. Timpul de liză a cheagului de euglobuline (testul von Kaulla) este metoda cea mai rapidă, potrivită utilizării în perioada perioperatorie. Poate fi efectuată și pe sânge heparinizat. Este un test global, care măsoară acțiunea activatorilor plasmi-nogenului și plasmei. Desfășurarea metodei este următoarea:

- disocierea complexului activator-inhibitor prin diluarea plasmei; precipitarea euglobulinelor cu acid acetic; precipitatul conține numai factorii de coagulare și factorii proteolitici; inhibitorii activatorilor plasmei rămânând în soluția supernatantă care se îndepartează;

- determinarea activității fibrinolitice prin urmărirea lizei cheagului euglobulinic obținut cu CaCl₂ în soluția precipitatului dizolvat în tampon.

Fracțiunea euglobulinică astfel preparată, conține o cantitate importantă de plasminogen și cantități reduse de fibrinogen, dar este lipsită de inhibitorii ai fibrinolizei.

Valori normale: liza cheagului euglobulinic se face în aproximativ 3 ore, iar în sindroamele fibrinolitice procesul este mult mai rapid.

Este o metodă sensibilă și rezultatele arată în general un paralelism între activitatea litică și evoluția clinică.

2. Producția de degradare a fibrinei (PDF)

Valori normale sub 4 μg/dl. PDF induce aderarea stafilococilor aureus coagulozopozitivi. Într-o

suspensie, procesul se manifestă prin apariția unui precipitat grunjos (care nu apare într-o suspensie microbiană obișnuită). Fenomenul este întrebunțat pentru identificarea PDF. Testul este pozitiv în fazele precoce ale fibrinolizei când ea încă nu se manifestă clinic sau prin modificarea altor probe speciale de laborator.

În orice situație clinică cu investigarea fibrinolizei, trebuie ținut seama că activitatea fibrinolitica este extrem de labilă. De aceea, cu probele recoltate trebuie lucrat imediat. De asemenea, activitatea litică suferă variații importante în vitro, ceea ce implică necesitatea de a se repeta determinările.

Trombelastografia

Trombelastografia este înregistrarea grafică a modificărilor fizice ale sângelui sau plasmei în timpul coagulării realizate în trombelastograf. Metoda permite o supraveghere vizuală și înregistrarea pe hârtie fotosensibilă a desfășurării tuturor fazelor coagulării și fibrinolizei. Este o probă foarte sensibilă în evaluarea hemostazei. Marele dezavantaj este accesibilitatea limitată de către serviciile de specialitate.

Modificările probelor de laborator în diferite sindroame hemoragice sunt rezumate în tabelul alăturat (Tabelul nr.4).

Tabelul 4. Sindroame hemoragice – modificările probelor de laborator

Sindrom clinic	Probe de rutină	Probe suplimentare
CID	TP, TTPa, TT↑ Fbg, Tc↓	prezența FDP FV, VIII↓, FII -ulterior
Transfuzie masivă	TP, TTPa↑ Fbg, Tc↓	Toți factorii CG↓ FDP↑, anamneza
Supradozare de anticoag. - heparina - cumarinice/lipsa vit.K	TTPa, TT↑, ±TP↑ TP↑; ±TTP↑ TT, Fbg, Tc normal	Protamina, albastru de toluidină coorectază TT T reptilază normal Fcg. dep. de vitaminaK↓ FV, VIII normal
Afectiuni hepatice - faza acută - faza cronică	TP↑ TP, TTPa↑, Fbg↓ (IH-terminală) Tc normale (în absența hipersplenismului)	
Fibrinoliza primară	TP, TTPa, TT↑ Fbg↓, Tc↓	FDP↑, T de liză euglobulinică scurtat

Probele de rutină recomandate în prezent sau la suspectarea unui sindrom hemoragic sunt următoarele: lamă de sânge periferic pentru examenul morfologiei trombocitelor și eritrocitelor, nr. trombocitelor, timp de sângerare standardizat; TQ, TTPa, TT; fibrinogenul și produșii de degradare ai fibrinei.

Probele anterioare, împreună cu o anamneză și un examen clinic complet vor contribui la elucidarea diagnosticului, sau vor da o orientare mai precisă pentru aprofundarea evaluărilor.

PROTOCOALE ÎN MONITORIZAREA PERIOPERATORIE A HEMOSTAZEI

- A. Anamneza detaliată
- B. Examenul clinic – pe aparate și sisteme
- C. Laborator

1. Nu este obligatorie în caz ca „A” și „B” sunt „curate” la un pacient orientat temporospațial.

2. Teste de rutină
 - hemo-leucograma
 - nr. Tc
 - Ts Duke
 - TC L-W

3. „A” și „B” au elemente patologice sau în cazul că testele anterioare sunt alterate

- fibrinogen
- nr. Tc
- Ts Ivy
- TTPa
- TQ
- T. retracție a cheagului
- T. de liză a cheagului euglobulinic
- determinarea PDF

4. Pacient sub terapie cu anticoagulante

- a) Heparină
 - nr. Tc
 - Ts Ivy
 - transaminaza
 - TTPa
 - ionograma (K⁺)
- b) Cumarinice
 - TQ
 - INR

5. Pacient sub terapie cu antiagregante - nr. Tc

- Ts Ivy
- aspirina > 500 mg/zi – amânarea intervenției electivă cu 5-6 zile;
- alte AINS – amânarea intervenției cu 24 ore a intervenției electivă

6. Pacient cu suspiciune de hemoliză:

- confirmarea hemolizei
- grupa sanguină, Rh, subgrupe
- afecțiuni imunologice
- confirmarea sau infirmarea CID/fibrinoliza

7. Pacient cu suspiciune de CID/fibrinoliză:

- PDF
- hemoglobina
- nr. Tc, Ts Ivy, TTPa, TQ
- liza cheagului

8. Proba de coagulare în eprubetă de sticlă în sala de operație

Este o metodă practică în serviciul nostru pentru evaluarea instantanee a hemostazei din perioada intra- și postoperatorie. Într-o eprubetă de sticlă se introduce 10 ml de sânge; eprubeta va fi ușor înclinată din când în când urmărind momentul apariției cheagului, pe care îl notăm. După acest moment vom fixa eprubeta cu o bandă de leucoplast pe o suprafață transparentă (geam) sau pe o suprafață cu contrast bun (perete cu faianță), urmărind în continuare apariția plasmei în jurul cheagului, moment care marchează începutul retracției cheagului (normal 30–120 min.); în continuare vom urmări intensitatea retracției, dedusă din creșterea volumului plasmei, care se finalizează aproximativ în 120 min. După acest moment, agitând ușor eprubeta urmărим fermitatea cheagului, care trebuie să se mențină 24–48 ore. De asemenea, urmărим caracterele – volumul, aspectul (citric, roz, roșu ?) serului.

Testul ne dă informații instantanee și dinamice ale procesului coagulării:

- T. de coagulare globală (6-8 min.)
- T. de retracție a cheagului 30 – 120 min.
- fermitatea cheagului 24 – 48 ore
- începutul/prezența fibrinolizei > 24 ore
- prezența hemolizei – ser roz sau roșu
- hematocritul

Testul este o probă rudimentară dar executabilă oriunde. Nu pretinde colaborarea cu laboratorul, nu

pretinde reactivi sau echipament de specialitate. Ne aduce informații imediate (instantanee) și dinamice despre hemostază. Permite diferențierea operativă între sângerarea chirurgicală și o hemoragie indusă de procesele patologice ale hemostazei din perioada intra- și postoperatorie

BIBLIOGRAFIE

1. Ellison N. Hemostasis and Hemotherapy, in Barash GP, Cullen FB, Stoelting KR eds., *Clinical Anesthesia*, GB Lippincot, 1992, p.251-64.
2. Enache F, Stuparu M. Diagnosticul de laborator în hemostază, Ed. All, 1998, p.87-114.
3. Huether ES, Mc Conce LK. *Understanding pathophysiology*, Ed. Mosby Inc, 2000, p.521-31, 558-64.
4. Kawaguchi C, Takahasi Y, Hanesaka Y, et al. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated FVI using trombelstogram. *Tromb Hoemost* 2002; 88:768-72.
5. Kickleter ST. Platelet biology – an overview. *Transfusion, alternatives in transfusion. Medicine NATA 5th Annual Symposium*; 2004.
6. Lee GR, et al. *Winterobe's Clinical Hematology*, 10th Ed. Williams and Williams, Philadelphia, 1999, p.1800-2.
7. Literczek GT. Tulburări ale sistemului sanguin. in: *Tratat de patologie chirurgie*, vol.II. ed. Med. București.
8. Popescu Mut D. *Hematologie clinică*, Ed. Medicala București, 1994, p.225-64.
9. Szilagy L. *Urgențe Medico-Chirurgie, patologie, clinică, principii terapeutice*, Ed. Universitara Oradea, 2002, p. 119-49.
10. Szilagy L. *Manual de urgențe Medico-Chirurgicale*, Ed. Universitara Oradea, 2004; p.109-41.
11. Teodorescu Exarcu I. *Explorarea Paraclinică*, Ed. Medicala București, 1980, p.425-45.