



UNIVERSITATEA  
LUCIAN BLAGA  
— DIN SIBIU —



Școala doctorală interdisciplinară  
Domeniul de doctorat: MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETĂRI PRIVIND COMPLICAȚIILE  
TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE ALE  
PACIENȚILOR CU HEPATOPATII CRONICE DIN  
SUDUL TRANSILVANIEI**

Doctorand:  
**LILIANA NOVAC (căs. VECERZAN)**

Conducător Doctorat:  
**Prof. univ. dr. ROMEO GABRIEL MIHĂILĂ**

<b>Motivația alegerii temei .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>8</b>
<b>PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>10</b>
<b>I.1.TULBURĂRILE DE COAGULARE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE .....</b>	<b>11</b>
I.1.1. Date generale .....	11
I.1.2 Sistemul hemostatic în hepatopatiile cronice .....	12
I.1.3 Coagularea .....	14
I.1.4 Trombocitele.....	15
I.1.5 Fibrinoliza.....	16
<b>I.2. DEZECHILIBRUL PROCOAGULANT ÎN HEPATOPATIILE CRONICE.....</b>	<b>18</b>
I.2.1 Caracteristici generale .....	18
I.2.2 Implicații clinice ale dezechilibrului procoagulant .....	19
I.2.3 Fibroza hepatică.....	22
<b>I. 3. CORELAȚIA DINTRE STATUSUL PROTROMBOTIC ȘI FIBROGENEZA HEPATICĂ .....</b>	<b>24</b>
I.3.1 Date generale .....	24
I.3.2 Privire de ansamblu asupra cascadei coagulării și a fibrinolizei .....	25
I.3.3 Semnalizarea coagulării: receptorii activați de proteinaze .....	26
I.3.4 Coagularea și fibroza hepatică.....	27
I.3.5 Rolul pro-fibrogenic al celulelor hepatice activate, stimulate de trombină.....	29
I.3.6 Inducerea de către trombină a factorului de creștere a țesutului conjunctiv și efectele factorului Xa .....	30
I.3.7 Factorii protrombotici și asocierea cu fibroza hepatică.....	31
I.3.8 Tratamentul anticoagulant, o strategie potențială în fibroza hepatică.....	32
I.3.9 Microtrombii din vasele intra-hepatice - cauze posibile de fibroză și ischemie a țesutului.....	34
<b>I.4. COMPLICAȚIILE TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE LA PACIENȚII CU HEPATOPATII CRONICE .....</b>	<b>36</b>
I.4.1 Noțiuni generale .....	36
I.4.2. Hemoragiile spontane .....	37
I.4.2.1 Hemoragiile gastrointestinale.....	37
I.4.2.2 Hemoragia intracerebrală .....	38

---

I.4.3. Sângerări legate de procedurile invazive.....	39
I.4.3.1. Biopsie hepatică .....	39
I.4.3.2. Paracenteza.....	39
I.4.4. Tromboza în hepatopatiile cronice .....	40
I.4.4.1 Tromboza venei porte.....	41
I.4.4.2 Tromboza arterială .....	42
I.4.4.3 Tromboza venoasă periferică .....	43
<b>PARTEA II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>45</b>
<b>OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII.....</b>	<b>46</b>
<b>METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII .....</b>	<b>46</b>
<b>ANALIZA STATISTICĂ .....</b>	<b>48</b>
<b>CONSIDERAȚII ETICE.....</b>	<b>49</b>
<b>II. Studiul nr. 1. GENERAREA TROMBINEI ÎN HEPATOPATIILE CRONICE-STUDIUL PILOT .....</b>	<b>50</b>
II.1.1 Introducere .....	50
II.1.2. Material și metodă.....	52
II.1.3. Rezultate.....	54
II.1.4. Discuții .....	62
II.1.5. Concluzii .....	66
<b>II.Studiul nr. 2. STUDIUL CORELAȚIEI DINTRE GENERAREA TROMBINEI ȘI PARAMETRII HEMOLEUCOGRAMEI, TESTELE CLASICE CARE EXPONEAZĂ COAGULAREA ȘI CELE BIOCHIMICE.....</b>	<b>68</b>
II.2.1. Stadiul actual al cunoașterii.....	68
II. 2.2. Material și metodă.....	69
II.2.3. Rezultate.....	71
II.2.4. Discuții .....	85
II.2.5. Concluzii .....	90
<b>II.Studiul nr. 3. STUDIUL CORELAȚIEI DINTRE GENERAREA TROMBINEI ȘI FIBROZA HEPATICĂ.....</b>	<b>92</b>
II.3.1. Stadiul actual al cunoașterii.....	92
II.3.2. Material și metodă.....	93
II.3.3. Rezultate.....	98
II.3.4. Discuții .....	116
II.3.5. Concluzii .....	122
<b>II.Studiul nr. 4. FACTORII DE RISC PRIVIND COMPLICAȚIILE TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE.....</b>	<b>124</b>
II.4.1. Stadiul actual al cunoașterii.....	124
II.4.2 Material și metodă.....	123
II.4.3. Rezultate.....	126

---

---

II.4.4. Discuții .....	140
II.4.5. Concluzii .....	144
<b>Elemente de originalitate ale tezei .....</b>	<b>146</b>
<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>174</b>
LISTA ABREVIERILOR .....	174
Lista Tabelelor .....	176
Lista imaginilor .....	178
Aprobarea Comisiei de Etică .....	181
<b>Lista de publicații .....</b>	<b>183</b>

---



## Motivația alegerii temei

Investigațiile tot mai ample efectuate pacienților cu hepatopatii cronice au făcut posibil diagnosticul cât mai precoce al complicațiilor acestora.

S-a observat că unele complicații trombotice și hemoragice sunt dependente de forma clinică a hepatopatiilor cronice, iar cele mai multe sunt în legătură directă cu gradul de afectare a funcției hepatice. Recunoașterea și interpretarea corectă a probelor clinice și paraclinice care sugerează o disfuncție hepatică contribuie la decizii terapeutice adecvate. Cunoașterea acestor modificări este utilă atât în medicina internă, în diagnosticul complicațiilor, cât și practicienilor care tratează pacienții cu afecțiuni hepatice.

Hepatopatiile cronice reprezintă una dintre patologiile cu care ne întâlnim frecvent în practică și care se asociază cu rate crescute de morbiditate și mortalitate, în special în rândul populației active. Afecțiunile hepatice avansate reprezintă o provocare pentru medicul gastroenterolog și internist, fiind o patologie complexă, cu evoluție progresivă, nefavorabilă, spre insuficiență hepatică ireversibilă și deces, în fața căreia de multe ori asistăm neputincioși în lipsa transplantului hepatic.

Originalitatea studiului constă în evaluarea dezechilibrelor mecanismelor de coagulare și hemostază la pacienții cu hepatopatii cronice, detectate prin măsurarea formării trombinei în plasma săracă în trombocite. Am corelat rezultatele obținute în urma analizei parametrilor generării trombinei la pacienții cu hepatopatii cronice cu semnele ecografice de hipertensiune portală și cu rigiditatea hepatică, măsurată cu ajutorul Fibroscan-ului, și am demonstrat prin ce mecanism statusul protrombotic din hepatopatiile cronice favorizează fibrogenza hepatică. În ceea ce privește rezultatele, considerăm că studiul nostru va fi util pentru practica medicală și pentru o mai bună cunoaștere a factorilor de risc care intervin în apariția complicațiilor trombo-hemoragice la pacienții cu hepatopatii cronice.

---

**PARTEA I**  
**PREZENTAREA CADRULUI**  
**CERCETĂRII.**  
**STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

---

## I.1.TULBURĂRILE DE COAGULARE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE

### I.1.1. Date generale

Ficatul este locul predominant pentru sinteză a multiplilor factori ai coagulării, deși factorul VIII se sintetizează și extrahepatic. Toate proteinele pro- și antifibrinolitice sunt sintetizate în ficat, atât de celulele hepatice, cât și de celulele endoteliale, cu afectarea subsecventă a fibrinolizei. În hepatopatii este redusă atât sinteza factorilor procoagulanți (fibrinogen, factori VI, VII, IX, X, XI, XII, V, VIII), cât și a inhibitorilor factorilor procoagulanți [PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1),  $\alpha$ 2-antiplasmina] și a sintezei factorilor anticoagulanți: antitrombina, proteina C, proteina S, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), plasminogen [1,160,212].

Cele trei proteine anticoagulante majore - proteina C, proteina S și antitrombina - au un nivel scăzut în ciroza hepatică, atât prin scăderea sintezei, cât și prin creșterea consumului. Dacă stimulul trombotic este puternic, trombina se va forma în pofida nivelului scăzut al proteinelor procoagulante [1,8,160,212]. Atât protrombina, cât și antitrombina sunt scăzute în hepatopatii, dar concentrația plasmatică a protrombinei este mai mare și activarea ei poate duce la consumul rapid al antitrombinei rămase [8,167]. Balanța dintre hemoragie și tromboză devine precară pe măsură ce se pierde capacitatea de sinteză a proteinelor, cu tendința paradoxală de apariție a ambelor fenomene, hemoragie și tromboză, în insuficiența hepatică [1,8,160,163,212].

### I.1.3 Coagularea

În ceea ce privește boala hepatică în stadiu final, o altă problemă este faptul că timpul de protrombină, exprimat ca Raportul internațional normalizat (INR), este utilizat pe scară largă ca indice de prognostic, pentru a calcula scorul MELD, care este folosit pentru a acorda prioritate pacienților propuși pentru transplant hepatic. Cu toate acestea, INR-ul și timpul de protrombină au fost utilizate pentru monitorizarea pacienților cărora li s-a administrat terapie anticoagulantă cu antagoniști ai vitaminei K (warfarina sau acenocumarolul). INR nu poate fi folosit pentru pacienții cu afecțiuni hepatice cronice în afara unui sistem de standardizare

---

---

alternativ, elaborat special pentru ei. Acest sistem alternativ presupune utilizarea unei calibrări diferite bazate pe plasma obținută de la pacienții cu boli hepatice cronice, mai degrabă decât plasma pacienților anticoagulați.

#### **I.1.4 Trombocitele**

În condiții normale, trombocitele au o dublă funcție. Ele aderă la pereții vaselor lezate printr-o interacțiune cu proteina multimerică adezivă a factorului von Willebrand, promovând astfel aderarea și, în cele din urmă, formarea dopului hemostatic primar. Trombocitele susțin, de asemenea, generarea trombinei prin asamblarea factorilor coagulării activați pe suprafețele lor. Trombocitopenia, o caracteristică tipică a hepatopatiei cronice, poate fi o altă cauză a sângerării.

#### **I.1.5 Fibrinoliza**

Fibrinoliza reprezintă ansamblul de reacții care conduce treptat la liza enzimatică a trombului de fibrină, cu repermeabilizarea vasului lezat și reluarea circulației. Cheia enzimatică a acestui proces este o proteină sanguină numită plasmină, care se formează dintr-un precursor - plasminogenul (profibrinolizina) circulant, inactiv.

## **I.2. DEZECHILIBRUL PROCOAGULANT ÎN HEPATOPATIILE CRONICE**

### **I.2.1 Caracteristici generale**

În general, observațiile menționate mai sus nu sugerează că pacienții cu hepatopatii cronice sunt, în mod natural, „autoanticoagulați”, după cum se credea anterior. Acest concept este întărit de dovezile clinice care arată că acești pacienți nu sunt protejați și pot avea un risc crescut de tromboză, în special în sistemul venos portal, mai ales în prezența mutațiilor protrombotice moștenite [129].

Semnele de laborator ale unui dezechilibru procoagulant nu au fost evidențiate în studiile anterioare [129,162], ci au fost raportate în asociere cu bolile hepatice cronice



---

[22,138]. După cum s-a menționat mai sus, generarea trombinei *in vivo* și *in vitro* a fost reglementată prin trombomodulină, care încetinește în mod eficient generarea trombinei atunci când este adăugată plasma subiecților sănătoși, dar este mai puțin eficace când este adăugată în plasmă pacienților cu hepatopatii cronice. Aceasta indică faptul că, în astfel de cazuri, plasma pacienților este parțial rezistentă la anticoagularea mediată de trombomodulină.

### **I.2.2 Implicații clinice ale dezechilibrului procoagulant**

Pacienții cu ciroză hepatică sub vârsta de 45 de ani au risc mai mare de a dezvolta tromboembolism venos față de cei fără hepatopatii și trebuie luat în considerare tratamentul profilactic privind tromboembolismul venos [75,158]. Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară apar la pacienții cirofici cu o incidență raportată de diverși autori între 0,5% și 2,7% [155,157]. De asemenea, la pacienții cirofici există o incidență mare a defectelor trombofilice moștenite. Un genotip trombofilic este detectat de unii autori la 69,5% dintre pacienții cirofici cu tromboză de venă portă [129].

Fenomene trombotice oculte pot contribui la progresia bolii hepatice stabile spre atrofie hepatică decompensată și microtromboze pulmonare, cu apariția hipertensiunii porto-pulmonare [138].

### **I.2.3 Fibroza hepatică**

O altă consecință a dezechilibrului procoagulant în afecțiunile hepatice cronice se referă la fibroza hepatică și progresia acesteia. În prezent, două ipoteze sunt implicate în patogeneza acestei condiții. Ambele presupun coagularea, iar acestea ar putea fi sinergice. O ipoteză este centrată pe rolul microembolilor. Leziunile obstructive în vena portală și venele hepatice apar frecvent la pacienții cu ciroză hepatică, datorită formării de microtrombi care duc la ischemie tisulară, moarte celulară și fibroză prin extensie parenchimotoasă [23,64, 92].

---

## I. 3. CORELAȚIA DINTRE STATUSUL PROTROMBOTIC ȘI FIBROGENEZA HEPATICĂ

### I.3.1 Date generale

În mecanismul de reparare a țesutului hepatic, celulele hepatice stelate (CHS) sunt recrutate la locul leziunii, iar modificările pe care acestea le suferă reflectă stimularea paracrină a tuturor tipurilor de celule (celule endoteliale sinusoidale, celule Kupffer, hepatocite, trombocite și leucocite). Trombina convertește fibrinogenul circulant în fibrină, ajută agregarea plachetară, este un activator puternic al celulelor endoteliale, acționează ca un chemottractant pentru celulele inflamatorii și este mitogen și chemottractant pentru fibroblaști și celulele musculare netede vasculare. Cele mai multe efecte celulare au fost provocate de trombină și sunt mediate printr-o familie de receptori cuplați ai proteinei G, denumiți receptori activați de protează (PAR). Toți membrii cunoscuți ai familiei PAR stimulează proliferarea / activarea celulelor CHS [23].

Receptorii trombinei sunt exprimați constitutiv în ficat, iar expresia lor crește în paralel cu severitatea și / sau durata hepatopatiei. La om s-au efectuat studii cu privire la factorii de risc trombotic, iar aceștia s-au asociat independent cu extinderea fibrozei. Unele studii au demonstrat că anticoagulantele sau antiagregantele plachetare previn necroza hepatică și fibroza, prin acțiunea lor asupra CHS. Aceste medicamente ar putea fi considerate ca agenți terapeutici la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice și ar trebui inițiate studii specifice.

Fibrogenoza hepatică este un proces dinamic care implică mecanisme celulare și moleculare complexe. Modificările CHS reflectă stimularea paracrină de către toate tipurile de celule vecine, inclusiv cele ale endoteliului sinusoidal, celulele Kupffer, hepatocitele, trombocitele și leucocitele [63]

Trombocitele sunt primele celule recrutate la locul leziunii. Ele joacă rol esențial în vindecarea acestora, deoarece limitează pierderea de sânge prin formarea de agregate pe vasele sanguine lezate și acționează ca o platformă pentru formarea fibrinei din fibrinogen.

---

### **I.3.2 Privire de ansamblu asupra cascadei coagulării și a fibrinolizei**

Coagularea extrinsecă este inițiată imediat după leziunea țesuturilor. Factorul tisular extravascular (FT), care, în mod normal, este exprimat în țesut și ascuns în plasmă, devine expus, inițiind formarea complexului FT VIIa (FVIIa) prin legarea unei cantități mici de FVIIa circulant. Acesta catalizează activarea factorului X (FX) la FXa. Complexul FT-FVIIa-FXa, în asociere cu factorul V activat (FVa), catalizează conversia protrombinei la trombină, care, la rândul ei, transformă fibrinogenul în fibrină, inițiind formarea unui tromb. Amplificarea explozivă a coagulării este realizată ulterior printr-un mecanism de coagulare intrinsecă. Aici, trombina catalizează activarea factorilor XI, IX, VIII, X.

### **I.3.4 Coagularea și fibroza hepatică**

În comparație cu fibroza pulmonară idiopatică, unde etiologia leziunii este necunoscută, natura leziunilor care duce la deteriorarea hepatocitelor și fibroză hepatică este mult mai bine definită; aceasta include virusul hepatitic B sau C, metabolismul aberant al lipidelor induse de consumul prelungit de alcool sau obezitatea. Leziunea hepatocitelor sau a celulelor epiteliale ale căilor biliare intrahepatice rezultă din suprareglarea inflamației și activarea populațiilor locale mezenchimale, a celulelor hepatice stelate și a fibroblaștilor periportali. O dată activate, ambele tipuri de celule se diferențiază în miofibroblaști contractili, capabili să mențină expresia mediatorilor proinflamatori și profibrotici și depozitarea matricei extracelulare.

Hepatocitele sunt sursa celulară majoră a Vitaminei K, necesară pentru carboxilarea gamma, pentru sinteza factorilor de coagulare dependenți de Vitamina K, inclusiv factorii II, V, VII, IX și XI [146, 191]. Pierderea hepatocitelor din cauza unei leziuni, de exemplu în cazul unei ciroze hepatice severe, duce la un deficit sistemic al acestor factori, provocând hipocoagularea frecvent descrisă în hepatopatii [150,164]

### **I.3.5 Rolul pro-fibrogenic al celulelor hepatice activate, stimulate de trombină**

Trombina este principala protează efectoră a cascadei coagulării. Generarea trombinei este declanșată atunci când este perturbată integritatea vasculară și aceasta permite activarea factorilor plasmatici ai coagulării prin expunerea factorului la țesutul extravascular. Trombina convertește fibrinogenul circulant la monomerul de fibrină, care polimerizează la forma de fibrină, matricea fibroasă a trombilor [159]. Trombina acționează și prin promovarea

---

---

agregării plachetare, și prin furnizarea unui feed-back pozitiv a unui număr de factori de coagulare pentru a fi convertiți la formele lor active. Este un activator puternic al celulelor endoteliale, acționează ca un chemottractant pentru celulele inflamatorii și este mitogen și chemottractant pentru fibroblaști și celulele musculare netede vasculare [207]. Majoritatea efectelor celulare provocate de trombină sunt mediate printr-o familie de receptori ai proteinei-G, denumiți receptori activați de proteaze (PAR).

### **I.3.7 Factorii protrombotici și asocierea cu fibroza hepatică**

Mutațiile factor V Leiden și ale protrombinei G20210A sunt considerate cele mai frecvente trombofilii moștenite printre caucazieni. Mutația Factor V Leiden (R506Q) conferă rezistență la proteina C activată, care în mod normal inactivează factorul Va. Mutația provoacă o tendință protrombotică. Fiziopatologia dintre varianta de protrombină G20210A și tromboză este încă neclară, dar la unii subiecți acest polimorfism este asociat cu niveluri crescute de protrombină care ar putea să promoveze generarea trombinei.

### **I.3.9 Microtrombii din vasele intra-hepatice - cauze posibile de fibroză și ischemie a țesutului**

O altă potențială asociere între coagulare și fibrogeneză derivă din histopatologia umană - studiile efectuate în CLD avansate, care prezintă ocluzia trombotică a venelor intrahepatice mici și sinusodale în ciroză. Cu alte cuvinte, tromboza pare a fi legată de fibroza întimală și obstrucția ulterioară a venei. "Extincția parenchimotoasă" rezultată a fost definită ca pierderea ireversibilă de hepatocite dintr-o regiune și înlocuirea acestora cu țesut fibros; această extincție a fost considerată a fi un eveniment din geneza și progresia septelor fibroase și, prin urmare, din apariția cirozei [27].

---

## I.4. COMPLICAȚIILE TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE LA PACIENȚII CU HEPATOPATHII CRONICE

### I.4.1 Noțiuni generale

Complicațiile hemoragice, în special la nivelul tractului gastro-intestinal, pot complica evoluția clinică al cirozei hepatice. Ficatul sintetizează aproape toți factorii de coagulare, cu excepția factorului VIII, care este sintetizat de celulele stelate și endoteliale [210]. Factorii de coagulare sunt de obicei în cantități reduse, fapt care coincide cu afectarea ficatului, cu excepția factorului VIII, care este crescut cantitativ [191]. Timp de mulți ani, sinteza redusă a factorilor de coagulare fost considerată responsabilă pentru testele de laborator anormale care explorează activarea globală a coagulării, cum sunt timpul de protrombină (PT) și tromboplastina parțială activată (aPTT); acestea explicau riscul de sângerare.

### I.4.2. Hemoragiile spontane

#### *I.4.2.1 Hemoragiile gastrointestinale*

La pacienții cu boală hepatică avansată, cea mai frecventă hemoragie este cea din tractul gastrointestinal. În majoritatea cazurilor, aceasta provine din locuri specifice, cum sunt varicele esofagiene sau gastrice sau ulcerul.

#### *I.4.2.2 Hemoragia intracerebrală*

Într-un studiu care a inclus 4515 de pacienți cu ciroză hepatică spitalizați în Taiwan, apariția hemoragiei intracerebrale spontane a fost o complicație rară (0,8%) și a fost mai strâns legată de etiologia bolii (0,3% în cazul cirozei virusale și 1,8% în cea etanolică), mai degrabă decât de severitatea bolii hepatice. Într-adevăr, nu s-au observat diferențe statistice cu privire la acestea la scorul Child-Pugh și PT prelungit [86].

---

### **I.4.3. Sângerări legate de procedurile invazive**

#### *I.4.3.1. Biopsie hepatică*

Biopsia hepatică percutanată este asociată cu un risc de 0,08-0,7% de sângerare majoră intraperitoneală, cu o rată generală a mortalității secundare hemoragiei de 0,01-0,4% .

#### *I.4.3.2. Paracenteza*

Paracenteza este o procedură sigură, cu un risc foarte scăzut de sângerare [83]; testele de coagulare comune nu prezic riscul de sângerare [118].

### **I.4.4. Tromboza în hepatopatiile cronice**

Nu toate modificările hemostatice la pacienții cu hepatopatie favorizează sângerarea. Creșterea riscului trombotic explică frecvent tromboza în sistemul venos portal, unde cel mai mare risc îl au pacienții cu trombofilie [140, 191,196,209]. În plus, condiții cum sunt steatoza hepatică, steato-hepatita nonalcoolică și sindromul metabolic reprezintă un status favorizant pentru coagulare.

#### *I.4.4.1 Tromboza venei porte*

Mecanismul trombotic pare a fi, în principal, mediat de reducerea nivelului proteinei C activate; la acesta se adaugă reducerea vitezei fluxului sanguin portal și anomaliile peretelui vascular. Cu cât hepatopatia devine mai severă, cu atât valorile anticoagulanților naturali scad. Cu toate acestea, atunci când factorii de confuzie sunt ajustați, valorile anticoagulanților naturali nu par a prezice tromboza venei porte. Singurul predictor este reducerea vitezei fluxului sanguin portal [76]. Dezvoltarea trombozei venei porte la acești pacienți se asociază independent cu reducerea proteinelor C și S și creșterea D-dimerilor [148].

---

#### *1.4.4.2 Tromboza arterială*

Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice ar putea dezvolta aterotromboze. Nu este clar dacă există un risc crescut de boală coronariană sau accident vascular cerebral în aceste cazuri.

Evenimente arteriale cum sunt obstrucția arterială hepatică după transplantul hepatic agravează prognosticul.

#### *1.4.4.3 Tromboza venoasă periferică*

Pacienții cu afecțiuni hepatice avansate nu sunt anticoagulanți așa cum s-a crezut odată. Evenimentele trombotice pot să apară chiar atunci când testele de laborator sugerează riscul de sângerare. Creșterea incidenței trombozei poate fi explicată prin viața mai lungă și schimbări ale stilului de viață, cauzate de sedentarism.

---

## **PARTEA II**

# **CONTRIBUȚII PERSONALE**



---

## INTRODUCERE

Ficatul are rol central în hemostază, deoarece sintetizează majoritatea factorilor de coagulare și proteinele implicate în procesul de fibrinoliză [112].

Pacienții cu ciroză hepatică au hemostaza secundară modificată patologic datorită scăderii nivelelor plasmatiche ale factorilor pro- și anticoagulanți sintetizați la nivel hepatic, situație clinică asociată cu risc crescut de complicații hemoragice și trombotice.

Studiul generării trombinei la pacienții cu ciroză hepatică relevă faptul că acest test evaluează mai precis riscul de hemoragie și cel de tromboză comparativ cu testele convenționale, deoarece ia în considerare atât factorii pro- cât și factorii anticoagulanți.

Studiul profilului de coagulare permite atât evaluarea funcției hepatocitelor cât și detectarea precoce a potențialelor leziuni celulare. PT/INR și APTT prelungite, la care se adaugă progresia cirozei hepatice, indică o deteriorare funcțională și structurală a parenchimului hepatic care este asociată cu scăderea sintezei de proteine implicate în coagulare, fapt care antrenează un risc hemoragic. Testele convenționale de coagulare (timpul de protrombină - PT, timpul de tromboplastină parțială activată - APTT) nu reflectă cu exactitate modificările complexe ale hemostazei la pacienții cirofici. Spre deosebire de acestea, testul de generare a trombinei poate oferi informații mai precise cu privire la echilibrul dintre factorii procoagulanți și anticoagulanți, oferind noi perspective în înțelegerea cascadei coagulării.

Din sursele bibliografice analizate reiese că studiul generării trombinei urmărește evaluarea globală a hemostazei, oferind informații despre fazele incipiente, de amplificare sau de propagare și rezoluție.

### OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII

Obiectivul principal al acestei teze a fost analiza statusului coagulării la pacienții cu hepatopatii cronice, prin investigarea parametrilor generării trombinei din plasma săracă în trombocite și compararea valorilor obținute cu cele ale unui lot de control format din subiecți sănătoși.

Obiectivul secundar a fost atât analiza existenței unei posibile corelații între gradul fibrozei hepatice și nivelul generării trombinei la pacienții cu hepatopatii cronice, cât și

---

studiul unei posibile corelații între testele care explorează non-invaziv fibroza hepatică și predicția riscului de sângerare a varicelor esofagiene.

## METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Pentru atingerea obiectivelor mai sus menționate s-a realizat un studiu clinic observațional prospectiv, care a inclus toți pacienții cu hepatopatii cronice spitalizați în departamentele de Gastroenterologie și Medicină Internă ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în perioada ianuarie 2016 și martie 2018.

Protocolul de cercetare respectă normele naționale și internaționale cu privire la cercetarea medicală și a fost avizat de Consiliul Etic al Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu.

În grupul de control am inclus subiecți fără istoric de evenimente trombotice sau hemoragice, simptome de infecție acută sau afecțiune inflamatorie cronică, fără tratament antiagregant, antiinflamator sau anticoagulant.

În ambele grupuri de studiu condițiile preanalitice precum și tehnica de măsurare a generării trombinei au fost respectate identic.

Pentru fiecare subiect inclus în studiu au fost notate următoarele date demografice și clinice: vârstă, gen, înălțime, greutate, indicele de masă corporală (IMC), antecedente patologice (trombotice și/sau diagnostic de trombofilie, alte afecțiuni actuale), etiologia hepatopatiei cronice, scorul și clasa Child-Pugh [95].

Generarea trombinei a fost analizată din plasmă săracă în trombocite, folosind kitul de reactivi Technothrombin® TGA (Technoclone, Viena, Austria) pentru Ceveron® alpha complet automatizat [142]. Achiziția materialelor necesare a fost susținută financiar de Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu prin grantul de cercetare **LBUS-IRG-02.2016**.

Dispozitivul a determinat următorii parametri: Lag time (phase) (min), Peak time (min), Peak thrombin (nM), velocity index sau slope (nM / min) și area under the curve sau endogenous thrombin potential (nM / min) [142].

Alte probe de sânge au fost colectate de la fiecare pacient pentru efectuarea de teste hematologice: fibrinogenul plasmatic, raportul internațional normalizat (INR), timpul de protrombină (PT), timpul de tromboplastină parțial activată (APTT).

---

Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin Elastografie tranzitorie (FibroScan), metodă non-invazivă pentru determinarea elasticității țesutului hepatic. Rezultatul se exprimă în kiloPascali și este valoarea mediană a minimum 10 măsurători.

## **ANALIZA STATISTICĂ**

În vederea analizei statistice a datelor rezultate s-a creat o bază de date în care fiecărui subiect inclus în studiu i s-a alocat un cod unic de identificare. Baza de date astfel creată a fost analizată cu ajutorul softului SPSS versiunea 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și cu diferite pachete ale software-ului R.

- S-a considerat că are semnificație statistică o valoare a  $p < 0,05$ .

## **CONSIDERAȚII ETICE**

Studiul clinic derulat în cadrul cercetării personale s-a derulat pe baza unui protocol de cercetare elaborat în conformitate cu cerințele naționale și internaționale în domeniul cercetării medicale pe subiecți umani și cu respectarea principiilor stipulate în Declarația de la Helsinki. Protocolul a fost aprobat de către Consiliul Etic al Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, Nr **22524/03.10.2016**. Subiecții selectați conform criteriilor de includere și excludere prezentate anterior au fost incluși în studiu doar după semnarea consimțământului informat (Anexa).

---

## II. 1. GENERAREA TROMBINEI ÎN HEPATOPATIILE CRONICE- STUDIUL PILOT

### II.1.1 Introducere

Consumul excesiv de alcool, obezitatea (inclusiv cea a copiilor și tinerilor) și infecțiile cu virusurile hepatice sunt principalii factori etiologici ai hepatopatiilor cronice, care reprezintă o problemă de sănătate publică în întreaga lume [152]. Disponibilitatea unui tratament nou și eficient în opțiunile pentru hepatitele cronice virale [4] și prevalența crescândă a obezității duc, în timp, la modificarea proporției principalelor etiologii ale bolii hepatice cronice. Steatoza hepatică non-alcoolică, care este manifestarea hepatică a sindromului metabolic, este deja principala cauză a bolilor hepatice cronice la nivel mondial [104] și a cirozei considerate a fi criptogenă [4]. Studiul generării trombinei poate estima cel mai exact dacă pacienții cu boli hepatice cronice au un risc mai mare de tromboză sau sângerare [30] și permite o atitudine terapeutică personalizată.

În acest studiu am decis să analizăm generarea trombinei la un grup de pacienți spitalizați cu boli hepatice cronice, pentru a estima riscul lor trombotic sau hemoragic, în funcție de stadiul și etiologia bolii. În plus, am analizat factorii care pot influența nivelul de generare a trombinei și riscul individual de apariție a trombozelor sau a hemoragiilor la acești pacienți.

#### Obiectivul studiului

1. Obiectivul general al acestui studiu a fost analiza statusului coagulării la pacienții cu hepatopatii cronice, prin investigarea parametrilor generării trombinei din plasma săracă în trombocite.
2. Determinarea nivelului de trombină generată în plasma pacienților cu hepatopatii cronice, în comparație cu un lot de control.

### II.1.2. Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional prospectiv în perioada ianuarie 2017 - martie 2018, care a inclus toți pacienții cu hepatopatii cronice spitalizați în departamentele de Gastroenterologie și Medicină Internă ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Studiul

---

a fost aprobat de către Comitetul Etic al spitalului și a asigurat confidențialitatea datele personale ale pacienților.

Au fost analizate următoarele date: vârsta, înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală (IMC), eventualele istoric trombotic sau diagnostic de trombofilie, alte afecțiuni actuale, etiologia hepatopatiei cronice, scorul și clasa Child-Pugh [95].

Dispozitivul a determinat următorii parametri: Lag time (phase) (min) (măsurat de la momentul adăugării reactivilor TGA la prima explozie de generare a trombinei), Peak time (min) (timpul necesar pentru a atinge concentrația maximă de trombină produsă), Peak thrombin (nM), velocity index sau slope (nM / min) și area under the curve sau endogenous thrombin potential (nM / min) (concentrația totală de trombină generată în timp) [141].

Alte probe de sânge au fost colectate de la fiecare pacient pentru fibrinogenul plasmatic, raportul internațional normalizat (INR), timpul de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțial activată (APTT). Hemoleucograma completă a fost efectuată cu analizorul Sysmex XT2000i și testele de coagulare cu coagulometrul CA1500.

Datele obținute au fost înregistrate în fișiere Microsoft Excel, apoi au fost prelucrate statistic în vederea comparării parametrilor generării trombinei ai pacienților cu hepatopatii cronice (în funcție de diagnostic, clasa Child-Pugh și etiologie) cu cei ai pacienților lotului martor.

## **Analiza statistică**

Datele continue sunt prezentate folosind mediana și intervalul interquartilic. Normalitatea acestora a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. Comparații între grupurile de variabile independente (două sau mai multe) au fost efectuate cu testul Mann – Whitney U neparametric și testele Wilcoxon. În cazul datelor categoriale, Chi-square și testul exact al lui Fischer au fost folosite pentru a analiza diferențele statistice între grupuri. A fost luată în considerare o valoare p de 0,05 ca fiind semnificativă din punct de vedere statistic. Analizele statistice și graficele au fost efectuate cu versiunea SPSS 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA) și folosind diferite pachete din software-ul R.

### **II.1.3. Rezultate**

Lag time și t Peak sunt mai mari la pacienții cu ciroză hepatică, cu diferență semnificativă statistic între cei din clasa Child-Pugh B comparativ cu grupul martor ( $p < 0,05$ ). S-a constatat o diferență semnificativă și în cazul comparării valorilor ETP (endogenous thrombin potential) a pacienților cu ciroză hepatică cu subiecții martor - 1993,80 nM/min

(649,9; 2920,4) față de 2,620,30 nM/min (467,7; 2991,0). Aceeași situație a fost întâlnită în cazul Peak și VI ( $p = 0,000$ ) (vezi Tabelul 3).

*Tabelul nr.1.3.3. Valorile medii ale parametrilor generării trombinei (martori și pacienți)*

	<b>Hepatite cronice (n=19)</b>	<b>Ciroze hepatice (n=40)</b>	<b>Child Pugh A (n=16)</b>	<b>Child Pugh B (n=19)</b>	<b>Child Pugh C (n=5)</b>	<b>Pacienți (n=59)</b>	<b>Controale (n=62)</b>
<b>Lag time (min)</b>	3.40 (2.4;5.0) 0.140	3.80 (2.5;9.3) 0.082	3.65 (2.5;9.3) 0.714	4.10 (3.1;5.2) 0.008	3.60 (3.3;4.0) 0.772	3.70 (2.4;9.3) 0.528	3.65 (2.6;11.4)
<b>tPeak (min)</b>	6.80 (4.9;9.0) 0.138	7.65 (5.3;14.6) 0.080	7.15 (5.3;14.6) 0.946	8.40 (6.5;9.9) 0.007	7.20 (6.6;8.5) 0.862	7.25 (4.9;14.6) 0.527	7.15 (5.5;20.7)
<b>Peak (nM)</b>	228.20 (121.8;440.4) 0.012	175.00 (38.3; 371.5) 0.000	217.15 (132.9; 371.5) 0.001	169.70 (38.7; 274.1) 0.000	102.80 (38.3; 116.1) 0.000	193.55 (38.3; 440.4) 0.000	313.30 (31.9;475.0 )
<b>VI (nM/ min)</b>	62.00 (26.7;175.7) 0.157	45.90 (8.5;123.7) 0.000	61.00 (27.7;123.7) 0.056	39.90 (8.7;81.6) 0.000	29.20 (8.5;35.1) 0.000	52.40 (8.5;175.7) 0.000	88.40 (4.8;164.3)
<b>ETP (nM/ min)</b>	2.191.30 (1430.1; 2836.5) 0.000	1.923.40 (649.9; 2920.4) 0.000	2.147.90 (1657.8; 2920.4) 0.000	1.870.30 (704.5; 2484.5) 0.000	1.181.00 (649.9; 1525.2) 0.000	1.993.80 (649.9; 2920.4) 0.000	2.620.30 (467.7; 2991.0)

*Legendă : Valorile parametrilor sunt reprezentate sub formă de mediană, interval interquartilic și nivel de semnificație statistică (p), tPeak=peak time, Peak=peak thrombin, VI=velocity index; ETP= endogenous thrombin potential*

În funcție de etiologia bolilor hepatice cronice, se poate observa că pacienții cu etiologie etanolică au un Lag time semnificativ mai mare comparativ cu grupul martor (4 min (2,7; 9,3) vs. 3,65 min (2,6; 11,4),  $p < 0,05$ ). tPeak thrombin și ETP au fost semnificativ mai mici în toate etiologiile în comparație cu grupul de control ( $p < 0,05$ ). VI a fost semnificativ mai mic

---

în hepatopatiile virale C, etanolică și cele cu etiologie mixtă în comparație cu subiecții martor ( $p < 0,05$ ) (vezi Tabelul 4).

#### II.1.4. Discuții

Prezentul studiu relevă faptul că majoritatea valorilor parametrilor care investighează generarea trombinei au fost semnificativ mai mici la pacienții cu hepatită cronică comparativ cu martorii; rezultatele asemănătoare au fost și la pacienții cu ciroză comparativ cu lotul martor.

În plus, s-au întâlnit valori semnificativ mai mici la pacienții cirofici în comparație cu pacienții cu hepatită cronică. Cu alte cuvinte, generarea trombinei scade pe măsură ce hepatopatia progresează.

Rezultatele studiului nostru au arătat că Lag phase și t Peak sunt mari, iar ETP, Peak și VI au avut valori mult mai mici în ciroza hepatică, comparativ cu grupul martor. Interpretarea celor cinci parametri ai generării trombinei, în studiul nostru, identifică un status hipocoagulabil la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. Argumente pentru un status hipocoagulabil la pacienții cirofici sunt: prezența hipofibrinogenemiei (dar molecula are proprietăți procoagulante), scăderea formării cheagurilor și stabilitatea observată în unele studii utilizând testarea vâscoelastică, o întrerupere a polimerizării fibrinei (este întârziată) și o fibrinoliză mai mare [16].

În studiul nostru, valoarea ETP a fost semnificativ mai mică la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu grupul de control. O tendință de scădere a ETP a fost observată odată cu creșterea Scorului Child-Pugh, dar are semnificație numai atunci când se compară Clasele Child-Pugh între ele (A cu C). Scăderea parametrilor generării trombinei odată cu creșterea severității bolii hepatice poate indica o ușoară scădere a potențialului procoagulant, care poate fi contrabalansat de o creștere a vitezei de generare a trombinei.

ETP scăzut și Peak crescut au fost rezultate obținute într-un alt studiu, realizat de către Zermatten și colab. [213]. Într-un studiu prospectiv monocentric, incluzând 260 de pacienți cu ciroză hepatică, s-a încercat măsurarea generării trombinei folosind ST Genesis Thrombin Generation Sistem cu și fără adaos trombomodulină (TM). Fără TM, valorile parametrilor ETP și ale Peak au fost asemănătoare cu cele ale lotului de control. Acești parametri au o tendință de scădere o dată cu creșterea severității cirozei, în funcție de scorul Child – Pugh. În acest studiu, ei au demonstrat că pacienții cu ciroză hepatică au un profil protrombotic în creștere, corelându-se cu alterarea biomarkerilor disfuncției ficatului [214].

---

Acest studiu are mai multe limite. În primul rând, numărul subiecților de studiu a fost relativ mic, mai ales a celor cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. Acest lucru se datorează faptului că studiul nostru este unul pilot și monocentric, iar rezultatele ar trebui analizate pe grupuri mai mari de pacienți. În al doilea rând, vârsta pacienților cu hepatopatii cronice a fost mai mare decât a martorilor sănătoși. Cu toate acestea, a fost dovedit, în studiile de specialitate, că în populația generală, vârsta nu are un impact mare asupra generării trombinei. În plus, la pacienții cu ciroză hepatică, acest efect este și mai mic datorită faptului că modificările produse de ciroza hepatică asupra cascadei coagulării, perturbă efectul pe care îl are vârsta asupra nivelurilor plasmatică ale factorilor de coagulare [100]. În al treilea rând, studiul nostru a fost realizat fără adăugarea de trombomodulină, conform studiului lui Lisman [75], aceasta nu este o modalitate adecvată pentru a evalua starea de coagulare a pacienților cu ciroză hepatică. În al patrulea rând nu au fost date suficiente pentru a stabili statusul de fumător, atât la lotul de studiu cât și la lotul martor, știind că fumatul poate influența agregabilitatea plachetară.

### **II.1.5. Concluzii**

3. În studiul actual timpul necesar pentru începerea generării trombinei și cel pentru atingerea concentrației maxime de trombină produsă (reflectați în valorile parametrilor Lag time și t Peak) au avut valori semnificativ mai mari la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child Pugh B față de lotul martor ( $p < 0,05$ ).
  4. Probele de plasmă recoltate de la pacienți cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică au prezentat un Lag time semnificativ mai mare comparativ cu cele de la lotul martor ( $p < 0,05$ ).
  5. Valorile parametrilor Peak, VI și ETP din probele de plasmă provenită de la pacienți cu hepatopatii cronice de toate etiologiile au fost semnificativ mai mici față de lotul martor ( $p < 0,05$ ).
  6. În studiul nostru, plasma pacienților cu hepatopatii cronice generează mai puțină trombină comparativ cu lotul martor. La pacienții cirofici generarea trombinei scade odată cu creșterea severității cirozei hepatice (valori semnificativ mai mici în stadiul Child-Pugh C față de A). Dar, având în vedere variabilitatea generării trombinei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, dozarea acesteia ar putea servi la identificarea celor cu risc hemoragic sau trombotic ridicat și la stabilirea conduitei terapeutice personalizate a acestora.
-



---

## II.2. STUDIUL CORELAȚIEI DINTRE GENERAREA TROMBINEI ȘI PARAMETRII HEMOLEUCOGRAMEI, TESTELE CLASICE CARE EXPOREAZĂ COAGULAREA ȘI CELE BIOCHIMICE

### II.2.1. Stadiul actual al cunoașterii

Pacienții cu hepatopatii cronice pot dobândi modificări substanțiale ale sistemului hemostatic, deoarece ficatul este responsabil pentru sinteza tuturor factorilor implicați în homeostazie. Valorile testelor convenționale de coagulare, așa cum sunt timpul de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțială activată (APTT), sunt prelungite la pacienții cu ciroză hepatică, ceea ce sugerează o tendință spre sângerare. Cu toate acestea, PT și APTT sunt sensibile doar la modificările factorilor procoagulanți, reflectând astfel doar anomaliile proteinelor pro-coagulante din ciroza hepatică, și oferă puține informații despre factorii anticoagulanți, inclusiv antitrombina și proteinele căii proteinei C. Acest fapt a condus la conceptul de hemostază reechilibrată, pentru a explica complexitatea profilurilor de coagulare la pacienții cu hepatopatii cronice [115, 112, 184]. Deși se ajunge la un echilibru hemostatic în ciroza hepatică, acesta este mai fragil și se poate înclina cu ușurință către un status hipo- sau hipercoagulant; cu toate acestea, testele de coagulare convenționale nu sunt potrivite pentru a evalua profilul de coagulare la acești pacienți [208].

#### Obiectivele studiului

- Obiectivul principal al acestui studiu este investigarea relației dintre biomarkerii disfuncției hepatice și generarea trombinei
- Obiectivul secundar este evaluarea riscului trombotic sau hemoragic la pacienții cu hepatopatii cronice.

### II. 2.2. Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional prospectiv în perioada ianuarie 2017 - martie 2018, care a inclus toți pacienții cu hepatopatii cronice internați în secțiile de gastroenterologie și medicină internă ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Studiul a fost aprobat de către Comitetul Etic al spitalului și a asigurat confidențialitatea datelor personale ale pacienților.

---

O probă de sânge a fost colectată de la fiecare subiect martor și pacient în tuburi de sticlă CTAD de 4,5 ml (citrát-teofilină-adenozină-dipiridamol Vacutainers®, Beckton Dickinson), conținând 3,2% citrat de sodiu 0,109M. Generarea trombinei a fost realizată din plasmă săracă în trombocite, utilizând kitul de reactivi Technothrombin® TGA (Technoclon, Viena, Austria) pentru Ceveron® alpha – aparat complet automatizat [142].

Dispozitivul a determinat următorii parametri: lag phase (phase) (min), peak time (min), peak thrombin (nM), velocity index or slope (nM/min) și area under the curve sau endogenous thrombin potential (nM) [142].

Alte probe de sânge au fost colectate de la fiecare pacient pentru determinarea indicilor trombocitari (volumul mediu al trombocitelor, lățimea distribuției trombocitelor, trombocitocritul), viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), fibrinogenul plasmatic (Fibr.), raportul internațional normalizat (INR), timp de protrombină (PT), timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), glicemie, bilirubină totală, fosfatază alcalină serică (FAS), gamma-glutamyl transpeptidază (GGT), alaninăaminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST), proteine totale serice (Prot T), albumină și gamma-globuline, colesterol total plasmatic (Col), HDL-colesterol plasmatic, trigliceride plasmatic (TGL), creatinină serică și uree.

### **Analiza statistică**

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 20 și graficele au fost generate folosind software-ul R. Normalitatea datelor a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. Datele continue sunt prezentate ca medie și deviație standard, minim, maxim, median și interval interquartilic (IQR). Comparațiile între două grupuri independente au fost efectuate folosind testul Mann-Whitney, în timp ce pentru trei grupuri independente a fost utilizat testul Kruskal-Wallis. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.

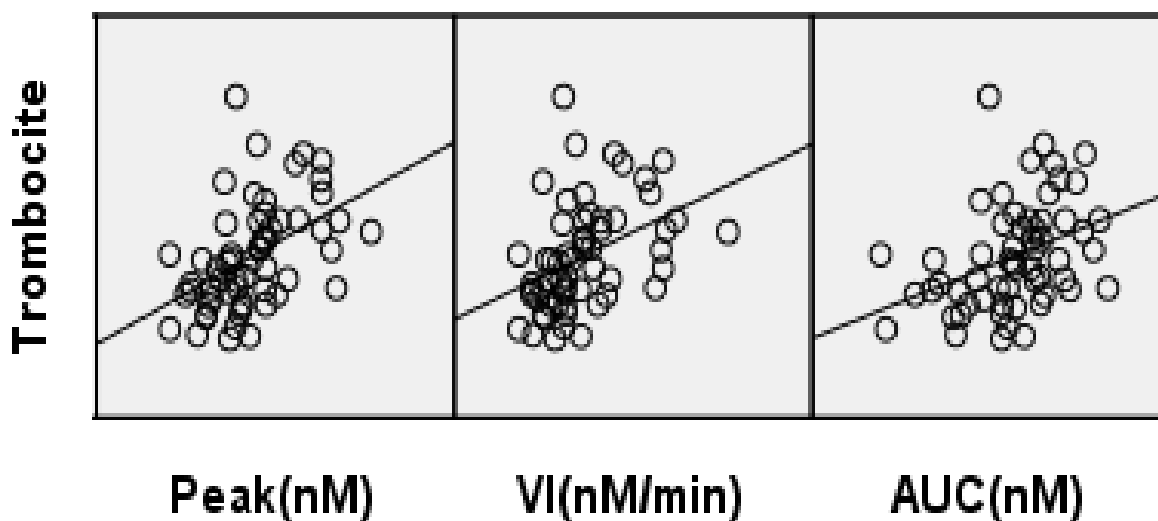
### **II.2.3. Rezultate**

Rezultatele obținute la studiul corelației dintre parametrii hemoleucogramei și cei ai generării trombinei: Ht se corelează direct cu Peak ( $\rho=0,377$ ,  $p=0,003$ ) și cu VI ( $\rho=0,293$ ,  $p=0,024$ ). O corelație directă există și între trombocitocrit și parametrii: Peak ( $\rho=0,521$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=0,509$ ,  $p=0,000$ ) și ETP ( $\rho=0,463$ ,  $p=0,000$ ) (Tabelul nr.2.3.5).

---

În studiul nostru numărul de trombocite se corelează direct cu parametrii: Peak ( $\rho=0,509$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=0,504$ ,  $p=0,000$ ) și cu ETP ( $\rho=0,460$ ,  $p=0,000$ , Figura nr.2.3.1).

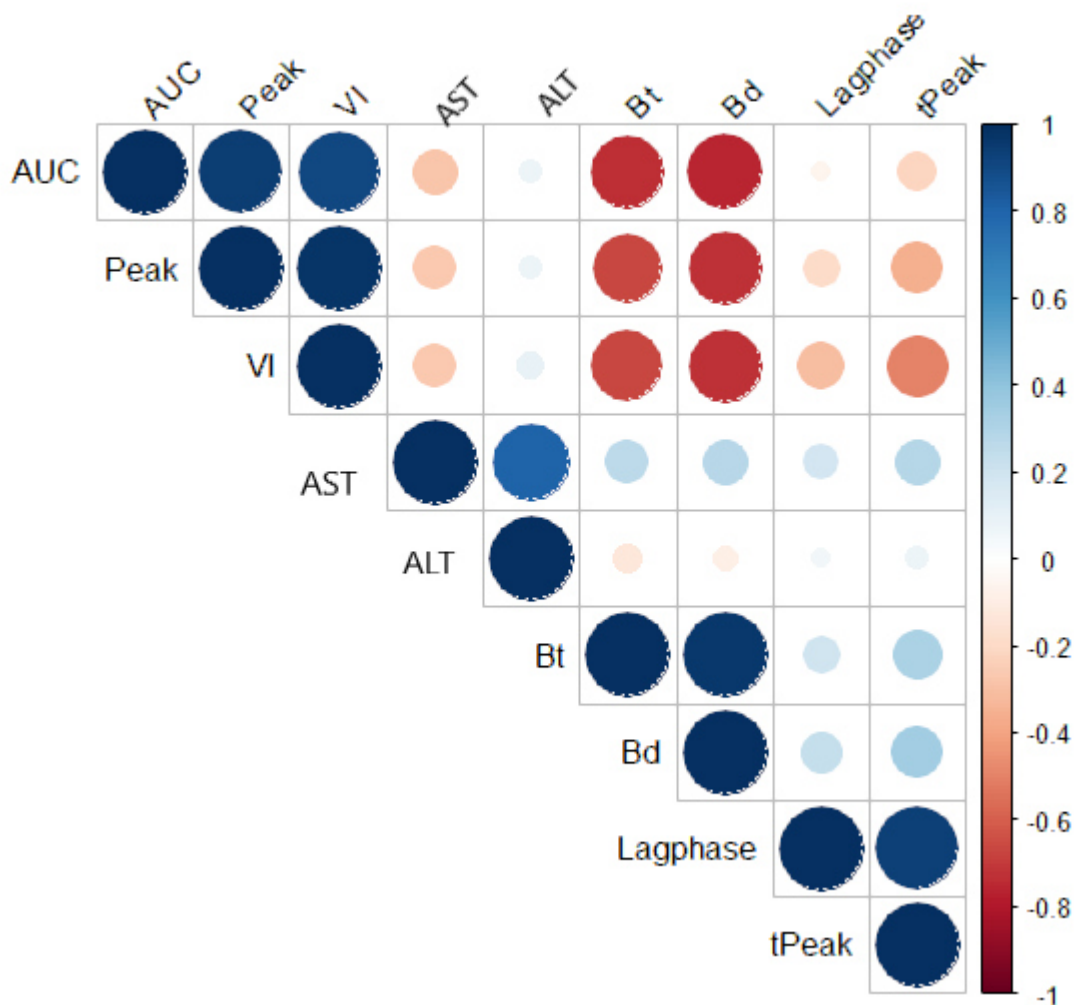
*Figura nr. 2.3.1. Corelația dintre Trombocite și parametrii generării trombinei*



Rezultatele obținute și la studiul corelației dintre testele convenționale ale coagulării și cele ale generării trombinei sunt expuse în Tabelul nr. 2.3.6.

Studiul nostru a evidențiat următoarele corelații între analizele biochimice și parametrii generării trombinei: AST se corelează invers cu parametrul VI ( $\rho=-0,276$ ,  $p=0,034$ ). Bt se corelează direct cu parametrii Lag phase ( $\rho=0,300$ ,  $p=0,021$ ) și tPeak ( $\rho=0,400$ ,  $p=0,002$ ) și se corelează invers cu parametrii: Peak ( $\rho= -0,571$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho= -0,607$ ,  $p=0,000$ ), și ETP ( $\rho= -0,643$ ,  $p= 0,000$ ). Bd se corelează invers cu parametrii: Peak ( $\rho= -0,722$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho= -0,722$ ,  $p=0,000$ ), și ETP ( $\rho= -0,760$ ,  $p= 0,000$ ). FAS se corelează direct cu parametrii: Lag phase ( $\rho=0,348$ ,  $p=0,007$ ) și tPeak ( $\rho= 0,414$ ,  $p=0,001$ ) și invers cu parametrul VI ( $\rho= -0,325$ ,  $p=0,012$ , Figura nr 2.3.3).

Figura nr.2.3. 3. Corelația dintre analizele biochimice și parametrii generării trombinei



## II.2.4. Discuții

În studiul actual am observat o corelație directă între Ht și parametrii Peak ( $\rho=0,377$ ,  $p=0,003$ ) și VI ( $\rho=0,293$ ,  $p=0,024$ ). PLT se corelează direct cu parametrii: Peak ( $\rho=0,509$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=0,504$ ,  $p=0,000$ ) și ETP ( $\rho=0,460$ ,  $p=0,000$ ). O corelație directă există și între trombocitocrit și parametrii: Peak ( $\rho=0,521$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=0,509$ ,  $p=0,000$ ) și ETP ( $\rho=0,463$ ,  $p=0,000$ ). Rezultatele obținute de noi sunt în concordanță cu cele descoperite de Tripodi și colab. [185]; aceștia subliniază faptul că numărul **de trombocite** la pacienții cu ciroză hepatică poate juca un rol cheie în generarea trombinei și, eventual, în tendința de sângerare. Generarea trombinei poate fi normală în plasma persoanelor cu ciroză hepatică și aceasta ar putea justifica transfuzia de trombocite sau tratamentul cu

---

trombopoietină umană recombinantă la acei pacienți cu trombocitopenie severă, atunci când sângerează spontan, înainte de a fi supuși unor intervenții chirurgicale sau a unei biopsii hepatice. Trombocitele prezintă suprafețe fosfolipidice pentru a completa generarea trombinei, în plasmă. Studiul efectuat de către Tripodi a concluzionat că trombocitopenia severă poate limita generarea trombinei la pacienții cu ciroză hepatică [185].

Astfel, pe lângă o reducere a numărului de trombocite circulante, s-a constatat și existența unui defect funcțional al trombocitelor. Alterarea funcției trombocitare poate fi rezultatul unui defect de stocare, al transducției semnalului transmembranar, al unui nivel scăzut de acid arahidonic necesar pentru producția membranară de tromboxan A<sub>2</sub> și al scăderii nivelului de receptori funcționali ai trombocitelor, ca o consecință a proteolizei prin plasmină. În plus, prezența anormală a **lipoproteinelor cu densitate înaltă** și a **hematocritului** redus [19, 108] poate afecta funcția trombocitelor *in vivo*. În cele din urmă, producția crescută a doi inhibitori importanți ai trombocitelor derivați din endoteliu (oxidul azotic și prostaciclina) poate contribui la activarea defectuoasă a trombocitelor *in vivo* [114].

Am observat în studiul nostru că APTT se corelează direct cu parametrii Lag phase și tPeak și se corelează invers cu parametrii Peak, VI și ETP; PT se corelează direct cu parametrii Lag phase și tPeak și se corelează invers cu parametrii Peak, VI și ETP

Am observat o corelație directă între fibrinogenul plasmatic și parametrii: Peak, VI și ETP. Conform datelor obținute de Siddiqui și colab., aceștia au găsit o corelație semnificativă între scăderea nivelului de fibrinogen plasmatic și sângerările gastrointestinale la pacienții cu ciroză hepatică. De fapt, hipofibrinogenemia, care este frecvent observată la pacienți cu ciroză hepatică avansată, crește riscul de sângerare, din moment ce fibrinogenul servește atât ca precursor al fibrinei, cât și ca mediator al agregării trombocitelor [14]. Riscul de sângerare este important în special atunci când nivelul de fibrinogen este sub 1 g / L [28].

O altă corelație directă pe care am observat-o, a fost între **Bt** și parametrii Lag phase și tPeak și o corelație inversă a acestora cu parametrii: Peak, VI, și ETP. Conform studiilor de specialitate, se poate observa relația dintre bilirubina totală și profilul protrombotic, care este legată, probabil de severitatea disfuncției hepatice. Cu toate acestea, unele date publicate susțin o asociere directă între bilirubină și statusul hipercoagulant [20, 78].

O corelație inversă a fost remarcată și între parametrii generării trombinei Lag phase ( $\rho=-0,382$ ,  $p=0,003$ ,) și tPeak ( $\rho=-0,395$ ,  $p=0,002$ ) și **albumină**. De asemenea, albuminemia s-a corelat direct cu Peak ( $\rho=0,339$ ,  $p=0,010$ ) și cu VI ( $\rho=0,323$ ,  $p=0,014$ ). Ca și în studiul nostru, Zermatten G.M et al. [214] a descris o corelație inversă între albumina

---

---

serică și a profilul hemostatic protrombotic la pacienții cu ciroză hepatică. Diferite studii au demonstrat că un INR crescut, albumină serică scăzută și bilirubina crescută sunt factori de risc implicați în dezvoltarea trombozei venei porte [9,18].

În studiul nostru am observat că **HDL-col** se corelează direct cu parametrii: Peak ( $\rho=0,455$ ,  $p=0,033$ ), VI ( $\rho=0,480$ ,  $p=0,024$ ) și ETP ( $\rho=0,522$ ,  $p=0,013$ ). Într-un studiu retrospectiv care a inclus 117 pacienți cu ciroză hepatică și cu tromboză de venă portă nonmalignă, Gao B. et al.[66] au încercat să demonstreze existența unei posibile corelații între profilul lipidic (trigliceride, colesterolul, HDL-C și LDL-C) și funcția hepatică, și dacă aceste corelații pot fi utile în prezicerea mortalității la 1 an de la diagnosticul de ciroză hepatică cu tromboză de venă portă non-malignă.

## II.2.5. Concluzii

1. Am observat o corelație directă, cu semnificație statistică, între trombocite și parametrii generării trombinei (Peak, VI, ETP); acest fapt se explică prin implicarea trombocitelor în patogeneza hemostazei din hepatopatiile cronice, prin modificări cantitative și calitative ale acestora.
2. Biomarkerii de diagnostic, prognostic și de evoluție folosiți în hepatopatiile cronice (trombocite, hematocrit, INR, APTT, Bt, Bd, Albuminemie și gammaglobulinemie) se corelează semnificativ cu parametrii generării trombinei. Ca urmare, aceștia pot fi folosiți și pentru identificarea riscului acestor pacienți de a dezvolta complicații hemoragice induse de patologia hepatică investigată; ei pot fi utilizați pentru calcularea unor scoruri de risc hemoragic la pacienții cu hepatopatii cronice.

---

## II.3. STUDIUL CORELAȚIEI DINTRE GENERAREA TROMBINEI ȘI FIBROZA HEPATICĂ

### II.3.1. Stadiul actual al cunoașterii

În mecanismul de reparare a țesutului hepatic, la locul leziunii sunt recrutate celulele hepatice stelate (CHS), iar modificările pe care acestea le suferă reflectă stimularea paracrină de către toate tipurile de celule (celulele endoteliale sinusoidale, celulele Kupffer, hepatocitele, trombocitele și leucocitele).

Trombina convertește fibrinogenul circulant în fibrină, ajută agregarea plachetară, este stimulator intens al celulelor endoteliale, acționează ca factor chemotactic pentru celulele inflamatorii și fibroblaști și este mitogenă pentru celulele musculare netede vasculare. Efectele celulare ale trombinei sunt mediate de niște receptori cuplați ai proteinei G, denumiți receptori activați de protează (PAR). Toți membrii cunoscuți ai familiei PAR stimulează proliferarea / activarea celulelor hepatice stelate [23].

Fibrogeneza hepatică este un proces dinamic care implică mecanisme celulare și moleculare complexe, ducând la activarea cronică a mecanismelor de reparare a țesutului hepatic. Unul dintre primii pași în repararea țesuturilor este recrutarea celulelor inflamatorii cu scopul de a neutraliza eventualii agenți infecțioși și de a elimina țesutul necrotic. În această fază a procesului, celulele hepatice stelate (CHS), precum și alte celule din matricea extracelulară (de exemplu: fibroblaști și miofibroblaști), sunt recrutate la locul leziunii și suferă un proces de activare, care duce la un fenotip caracterizat prin creșterea proprietății proliferative, a motilității și contractilității [153]. Modificările celulelor hepatice stelate reflectă stimularea paracrină de către toate tipurile de celule vecine, inclusiv cele din endoteliul sinusoidal, celulele Kupffer, hepatocitele, plachetele și leucocitele [63].

#### Obiectivele studiului

- Analiza unei posibile corelații între gradul fibrozei hepatice și generarea trombinei la pacienții cu hepatopatii cronice.
- Studiul unei posibile corelații între testele care explorează non-invaziv fibroza hepatică și predicția riscului de sângerare a varicelor esofagiene

---

### II.3.2. Material și metodă

Am efectuat un studiu pilot observațional prospectiv în perioada ianuarie 2017 - martie 2018, care a inclus toți pacienții cu boli hepatice cronice internați în secțiile de gastroenterologie și medicină internă de la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Toți subiecții au acceptat să participe și au semnat consimțământul informat (Codul de etică al Asociației Medicale Mondiale, Declarația de la Helsinki). Studiul a fost aprobat de Comitetul Etic al spitalului și asigură confidențialitatea datelor personale ale pacientului.

• Lag time (phase) (min), Peak Thrombin (nM), Time to peak (min), Velocity index și Area under the curve (AUC) (nM). Analizorul automat Ceveron® alpha dispune de patru canale de măsurare cu modul fluorometric pentru TGT format din UV LED (365nm) pentru excitație și o fotodiodă pentru măsurarea semnalului emis, plasat în rotorul cuvetelor (termostatat), conform studiului efectuat de către Olteanu et al. [141,142].

Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin Elastografie tranzitorie (FibroScan), metodă non-invazivă pentru determinarea elasticității țesutului hepatic. Aceasta este o metodă rapidă, nedureroasă, care nu necesită sedare. Această tehnică folosește o sondă specială generatoare de unde de vibrație de 50 de Hz frecvență și 2 mm amplitudine. Rezultatul se exprimă în kiloPascali și este valoarea mediană a minimum 10 măsurători.

Toți pacienții cu ciroză hepatică au fost examinați prin endoscopie digestivă superioară pentru evaluarea gradului varicelor esofagiene, cu ajutorul Gastroscopului video flexibil EVIS EXERA 3 (Olympus Japonia). Varicele esofagiene au fost clasificate în funcție de mărimea lor .

### Analiza statistică

Analiza statistică a datelor clinice și paraclinice înregistrate, respectiv graficele prezentate, au fost efectuate cu ajutorul programului SPSS, versiunea 20 și software-ului R. Distribuția datelor numerice a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. Datele numerice sunt prezentate ca valoare medie  $\pm$  deviație standard, valoare minimă și maximă, mediana și interval interquartilic (IQR). Comparațiile între două grupuri independente de date au fost efectuate folosind testul Mann-Whitney, în timp ce pentru trei grupuri independente a fost utilizat testul Kruskal-Wallis. O valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic.



### II.3.3. Rezultate

În acest studiu putem observa parametrii generării trombinei în funcție de stadiile fibrozei hepatice (Tabelul nr. 3.3.1) precum și faptul că parametrul Peak este semnificativ mai mare la cei cu F3 (mediană 295.5, IQR: 203.30-341.20) comparativ cu cei care au un grad de fibroză mai avansat - F4 (mediană 175, IQR: 132.90-228.10;  $p < 0.05$ ); de asemenea AUC și VI (ultima se apropie de semnificația statistică) sunt mai mari la cei cu F3, comparativ cu cei care au F4 ( $p < 0.05$ ) (Figura nr.3.3.1).

*Tabelul nr.3.3.1. Parametrii generării trombinei în funcție de stadiile fibrozei hepatice*

	F2	F3	F4	p
<b>Lag phase (min)</b>	3,05±0,49 (2,70;3,40) 3,05 (2,70;3,40)	3,42±0,94 (2,40;5,00) 3,70 (2,50;4,10)	4,02±1,03 (2,60;9,30) 3,80 (3,40;4,30)	0.098
<b>tPeak(min)</b>	6,00±1,13 (5,20;6,80) 6,00 (5,20;6,80)	7,02±1,49 (4,90;9,00) 6,90 (5,50;8,20)	7,83±1,52 (5,30;14,60) 7,55 (7,00;8,50)	0.105
<b>Peak(nM)</b>	256,15±69,65 (206,90;305,40) 256,15 (206,90;305,40)	278,11±103,32 (121,80;440,40) 295,50 (203,30;341,20)	179,44±71,53 (38,30;371,50) 175,00 (132,90;228,10)	0.022
<b>VI(nM/min)</b>	72,65±16,90 (60,70;84,60) 72,65 (60,70;84,60)	87,33±49,64 (26,70;175,70) 85,60 (47,50;122,20)	51,31±26,54 (8,50;123,70) 45,95 (33,40;65,00)	0.053
<b>AUC(nM)</b>	2279,05±586,69 (1864,20;2693,90) 2279,05 (1864,20;2693,90)	2334,49±409,33 (1650,20;2836,50) 2427,90 (2191,30;2669,70)	1878,95±487,72 (649,90;2920,40) 1974,30 (1613,40;2236,00)	0.044

**Legendă:** \*Variabilele cantitative sunt exprimate ca medie±deviație standard, mediană (interval interquartilic); tPeak=peak time, Peak=peak thrombin, VI=velocity index; AUC= aria under the curve, F2=Fibroză stadiul 2, F3=Fibroză stadiul 3, F4 = Fibroză stadiul 4

În ceea ce privește clasificarea în funcție de diagnostic: hepatite cronice (F2+F3) și ciroze hepatice (F4), putem observa că Lag phase este semnificativ mai mare la cei cu F4 (median 3.80, IQR: 3.40 - 4.30), comparativ cu cei din grupul F2+F3 (median 3.40, IQR: 2.50 – 4.10,  $p < 0.05$ ), în timp ce VI este semnificativ mai mic la cei cu F4 (median 45.95, IQR: 33.40 – 65.00) față de cei cu F2+F3 ( median 84.60, IQR: 47.50 – 122.20,  $p < 0.05$ ). De asemenea și AUC este mai mică la cei cu gradul de fibroză F4 (median 1974.40, IQR: 1613.40 – 2236.00) față de cei cu F2+F3 (median 2427.20, IQR: 1864.20 – 2693.90;  $p < 0.05$ ).

---

Astfel, indicele Forns se corelează invers cu parametrii: Peak ( $\rho=-0,508$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=-0,501$ ,  $p=0,000$ ), AUC ( $\rho=-0,466$ ,  $p=0,000$ ).

Am studiat și posibila corelație dintre un alt marker non-invaziv al fibrozei hepatice și parametrii generării trombinei: raportul AST/ALT. Raportul AST/ALT se corelează direct cu Lag phase ( $\rho=0,383$ ,  $p=0,003$ ), tPeak ( $\rho=0,360$ ,  $p=0,005$ ) și invers cu Peak ( $\rho=-0,283$ ,  $p=0,032$ ).

Diagnosticul non-invaziv al fibrozei hepatice rămâne o provocare a medicinei de astăzi, astfel că scorul APRI a fost elaborat pentru diagnosticul fibrozei severe și al cirozei hepatice în hepatopatiile cronice. Scorul APRI se corelează invers cu parametrul Peak ( $\rho=-0,423$ ,  $p=0,001$ ), VI ( $\rho=-0,482$ ,  $p=0,000$ ) și AUC ( $\rho=-0,501$ ,  $p=0,000$ ).

Un alt indice non-invaziv pentru care am încercat să evidențiem o posibilă corelație cu parametrii generării trombinei este scorul trombocite/axul lung al splinei.

Scorul Trombocite/axul lung al splinei se corelează invers cu tPeak ( $\rho=-0,418$ ,  $p=0,000$ ) și direct cu parametrul Peak ( $\rho=0,564$ ,  $p=0,000$ ), VI ( $\rho=0,532$ ,  $p=0,000$ ) și AUC ( $\rho=0,505$ ,  $p=0,000$ ).

O evoluție spre cronicizare – hepatită cronică, ciroză hepatică și în final apariția hepatocarcinomului - poate apărea în decursul anilor. Existența unei posibile corelații între rata de progresie a fibrozei hepatice și parametrii generării trombinei, am încercat să o analizăm în studiul nostru.

Rata de progresie a fibrozei hepatice se corelează invers cu parametrii: Lag phase ( $\rho=-0,324$ ,  $p=0,030$ ) și tPeak ( $\rho=-0,384$ ,  $p=0,009$ ) și direct cu parametrii: Peak ( $\rho=0,460$ ,  $p=0,001$ ) și VI ( $\rho=0,417$ ,  $p=0,004$ ).

Indicele Forns se corelează direct cu gradul VE ( $\rho=0,303$ ,  $p=0,021$ ) și cu axul lung al splinei ( $\rho=0,584$ ,  $p=0,000$ ). Raportul AST/ALT se corelează direct cu gradul varicelor esofagiene ( $\rho=0,381$ ,  $p=0,003$ ), cu axul lung al splinei ( $\rho=0,381$ ,  $p=0,003$ ) și cu diametrul venei porte ( $\rho=0,361$ ,  $p=0,006$ ). Scorul Trombocite/ ax lung al splinei se corelează invers cu gradul VE ( $\rho=-0,255$ ,  $p=0,053$ ), axul lung al splinei ( $\rho=-0,515$ ,  $p=0,000$ ) și cu diametrul venei porte ( $\rho=-0,336$ ,  $p=0,011$ ).

Axul lung al splinei se corelează direct cu parametrii Lag phase ( $r=0,323$ ,  $p=0,013$ ) și tPeak ( $r=0,371$ ,  $p=0,004$ ) și se corelează invers cu parametrii Peak ( $r=-0,359$ ,  $p=0,006$ ) și VI ( $r=-0,331$ ,  $p=0,011$ ). Aceleași corelații directe au fost între diametrul VP și parametrii Lag phase ( $r=0,369$ ,  $p=0,004$ ) și tPeak ( $r=0,387$ ,  $p=0,003$ ); respectiv corelații inverse cu

---

parametrii Peak ( $r = -0.403$ ,  $p=0.002$ ) și VI ( $r = -0.363$ ,  $p=0.005$ ), (Figura nr 3.3.10). Nu au existat corelații între parametrii generării trombinei și gradul varicelor esofagiene.

### II.3.4. Discuții

În acest studiu, am observat că sunt diferențe semnificative ale generării trombinei în funcție de gradul fibrozei hepatice. Pacienții cu un grad mai avansat de fibroză hepatică au prezentat parametrul Lag phase semnificativ mai mare, în timp ce parametrii Peak, VI și AUC au fost semnificativ mai mici la pacienții cu fibroză F4, comparativ cu cei din grupul F3; acest lucru presupune că generarea trombinei scade nu numai pe măsură ce progresează boala hepatică cronică și stadiul fibrozei hepatice, ci și odată cu creșterea stadiului Child-Pugh (al pacienților cu ciroză hepatică).

Rezultatele obținute în studiul nostru sunt asemănătoare cu cele obținute de Dillon MB et al [48] care au efectuat un studiu în care au inclus 61 de pacienți cu ciroză hepatică compensată. Aceștia au studiat caracterizarea generării trombinei la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child A și au observat că parametrii coagulării se modifică pe parcursul evoluției cirozei hepatice.

În studiul efectuat de către noi, ETP a fost semnificativ mai mic la pacienții cu gradul de fibroză F4 comparativ cu cei cu F3; aceleași rezultate au fost obținute de către Brodard J. et al. [17] într-un studiu în care au înrolat 78 de pacienți cu hepatopatii cronice (ACLD), unde au studiat dacă parametrii generării trombinei se corelează cu rigiditatea hepatică].

Indicele Forns s-a corelat invers cu Peak, VI, ETP, iar scorul APRI s-a corelat indirect cu parametrii Peak, VI și cu ETP. Motivul principal pentru scăderea generării trombinei odată cu progresia bolii hepatice cronice este deficiența factorilor de coagulare, susținută de prelungirea valorilor INR, PT și aPTT. Menționăm faptul că doar 5 pacienți cu ciroză hepatică au fost în clasa Child-Pugh C, ceea ce ar putea influența rezultatele studiului nostru.

Rata de progresie a fibrozei hepatice s-a corelat invers cu parametrii: Lag phase și tPeak și direct cu parametrii: Peak și VI. Cu alte cuvinte, cu cât fibrogenza este mai activă, cu atât este mai mare faza de latență în generarea trombinei și valoarea parametrului Peak t este mai mare.

---

### II.3.5. Concluzii

1. În studiul efectuat de noi am observat că generarea trombinei scade odată cu progresia fibrozei hepatice (parametrii generării trombinei au fost semnificativ mai mici la pacienții cu fibroză F4 comparativ cu cei cu F3).
2. Generarea trombinei scade pe măsură ce fibroza hepatică estimată prin teste noninvazive (exceptând scorul trombocite/axul lung al splinei) crește. Astfel, indicele Forns se corelează invers cu parametrii: Peak, VI, AUC; raportul AST/ALT se corelează direct cu Lag phase și tPeak și invers cu Peak; scorul APRI se corelează invers cu parametrul Peak, VI și AUC și scorul trombocite/axul lung al splinei se corelează invers cu tPeak și direct cu parametrii Peak, VI și AUC.
3. Indicii de evaluare non-invazivă a fibrozei hepatice se pot calcula fără costuri suplimentare și pot contribui la îmbunătățirea managementului medical al pacienților cu hepatopatii cronice, prin limitarea puncției-biopsii hepatice și a examinării endoscopice la pacienți considerați cu risc, sau în unități spitalicești unde endoscopia digestivă superioară nu este la dispoziția medicului cură

## II.4. FACTORII DE RISC PRIVIND COMPLICAȚIILE TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE ÎN HEPATOPATIILE CRONICE

### II.4.1. Stadiul actual al cunoașterii

Pacienții cu hepatopatii cronice prezintă risc crescut atât pentru apariția complicațiilor trombotice, cât și a celor hemoragice. În hepatopatiile cronice apar multiple modificări fiziopatologice, deoarece la nivel hepatic se sintetizează factorii coagulanți, anticoagulanți, proteinele implicate în fibrinoliză și trombopoietina cu rol în producția de trombocite [107,109,186]. Disfuncția hepatică duce la un dezechilibru al procesului de coagulare [107,109,186]. Dezechilibrul hemostatic poate să fie ușor înclinat către un status hipo- sau hipercoagulabil, ceea ce explică atât apariția complicațiilor hemoragice, cât și a celor trombotice [6,111,138]. Cu toate acestea, sunt posibile complicații hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică, fără a avea vreo legătură cu dezechilibrul hemostatic, ci mai degrabă sunt consecința hipertensiunii portale sau a leziunilor mecanice ale vaselor (în sângerarea variceală

---

și lezarea vaselor în timpul procedurilor invazive). O altă explicație poate fi asocierea stărilor septice, deficienței nutriționale și a altor comorbidități, care duc la disfuncția endotelială și compromiterea metabolică, ce poate antrena perturbarea răspunsurilor hemostatice și de coagulare. Factorii asociați cu risc crescut de apariție a trombozei menționați în literatură includ valori crescute ale factorului VIII (FVIII) și ale factorului von Willebrand (VWF) și valori scăzute de proteină C, proteină S și antitrombină III [181].

**Obiectivele studiului:** identificarea factorilor de risc care duc la apariția complicațiilor trombotice și hemoragice la pacienții cu hepatopatii cronice spitalizați din Sudul Transilvaniei.

#### **II.4.2. Material si metodă:**

Studiul este retrospectiv și se bazează pe analiza bazei de date electronice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Aceasta a fost pusă la dispoziția noastră de către serviciul statistic al spitalului.

Datele disponibile din această sursă sunt următoarele: nume, vârstă, gen, adresă, analize biochimice, investigații paraclinice, diagnostic, tratamentul efectuat, indicații medicale. Studiul s-a efectuat pe o perioadă de 3 ani, între 1.01.2016 și 31.12.2018 și a vizat datele pacienților care s-au internat în Secțiile de Gastroenterologie, Medicală I și II din Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Au fost incluși în studiu 1396 de pacienți cu hepatopatii cronice (hepatite cronice și ciroze hepatice de diferite etiologii și hepatocarcinom), dintre care 398 pacienți cu hepatopatii cronice care aveau complicații trombotice și/sau hemoragice și un lot martor format din 998 pacienți consecutivi cu hepatopatii cronice fără complicații. Diagnosticul de hepatopatie cronică a fost stabilit pe baza dovezilor clinice (analize de laborator și investigații imagistice), iar complicațiile trombotice și hemoragice au fost evidențiate prin ultrasonografie abdominală, computer tomografie abdominală și endoscopie digestivă superioară.

#### **Analiza statistică**

Datele continue au fost prezentate folosind mediana și intervalul interquartilic iar normalitatea acestora a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. Comparații între grupurile de variabile independente (două sau mai multe) au fost efectuate cu testul Mann – Whitney U

---

---

neparametric și testele Wilcoxon. În cazul datelor categoriale, Chi-square și testul Fischer au fost folosite pentru a analiza diferențele statistice între grupuri. S-a considerat că o valoare p de 0,05 este semnificativă din punct de vedere statistic. Pentru a identifica factori predictivi pentru lotul de studiu (în comparație cu lotul martor) a fost utilizată metoda arborilor de regresie (algoritmul CHAID - Chi-squared Automatic Interaction Detector). Analizele statistice și figurile au fost realizate folosind versiunea SPSS 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA).

#### II.4.3. Rezultate

Analiza efectuată folosind arbori de decizie (modelul CHAID), a inclus ca și variabile predictive, care discriminează între cele două loturi (studiu vs. martor), următoarele caracteristici (în ordinea importanței acestora) : pacienții din lotul de studiu au avut valori ale Ht mai mici comparativ cu cei din lotul martor. Astfel, în nodul 1 al arborelui, jumătate dintre pacienții cu valori ale Ht  $\leq 27\%$  sunt din lotul de studiu. De asemenea, se poate observa că numărul pacienților din lotul de studiu este tot mai mic pe măsură ce valorile Ht cresc; în nodul 2, valorile Ht sunt în intervalul (27% - 33.8%) avem - martor 67.7% vs. studiu 32.3% dintre cazuri; în nodul 3, valorile Ht sunt în intervalul (33.8%- 36.10%) avem - martor 79.7% vs. studiu 20.3% dintre cazuri respectiv în nodul 4, unde valorile Ht sunt mai mari decât 36.10% avem - martor 88.6% vs. studiu 11.4%. Dintre pacienții cu Ht  $\leq 27\%$ , cei din lotul de studiu au prezentat valori ale AST  $> 67$  U/L (cei din lotul de studiu 70.3% vs. cei din lotul martor 29.7%). De asemenea, o parte din pacienții din lotul de studiu au avut valori ale FAS  $\leq 75$  U/L (Ht  $> 27\%$  și Hb  $\leq 9$  g/dL și FAS  $\leq 75$  U/L: studiu 59.1% vs. martor 40.9% comparativ cu Ht  $> 27\%$  și Hb  $\leq 9$  g/dL și FAS  $> 75$  U/L: studiu 33% vs. martor 67%), Figura nr.4.3.7.

#### II.4.5. Concluzii

1. Cele mai frecvente etiologii ale hepatopatiilor au fost etanolică - 51,5% (N=205) și viruale - 18,34% (N=73).
2. Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice și hemoragice, conform arborilor de decizie (modelul CHAID), în studiul nostru, au fost (în ordinea gradului de semnificație statistică): Ht  $< 27\%$ , AST  $> 67$  U/L , Hb  $\leq 9$  mg/dL, FAS  $\leq 75$

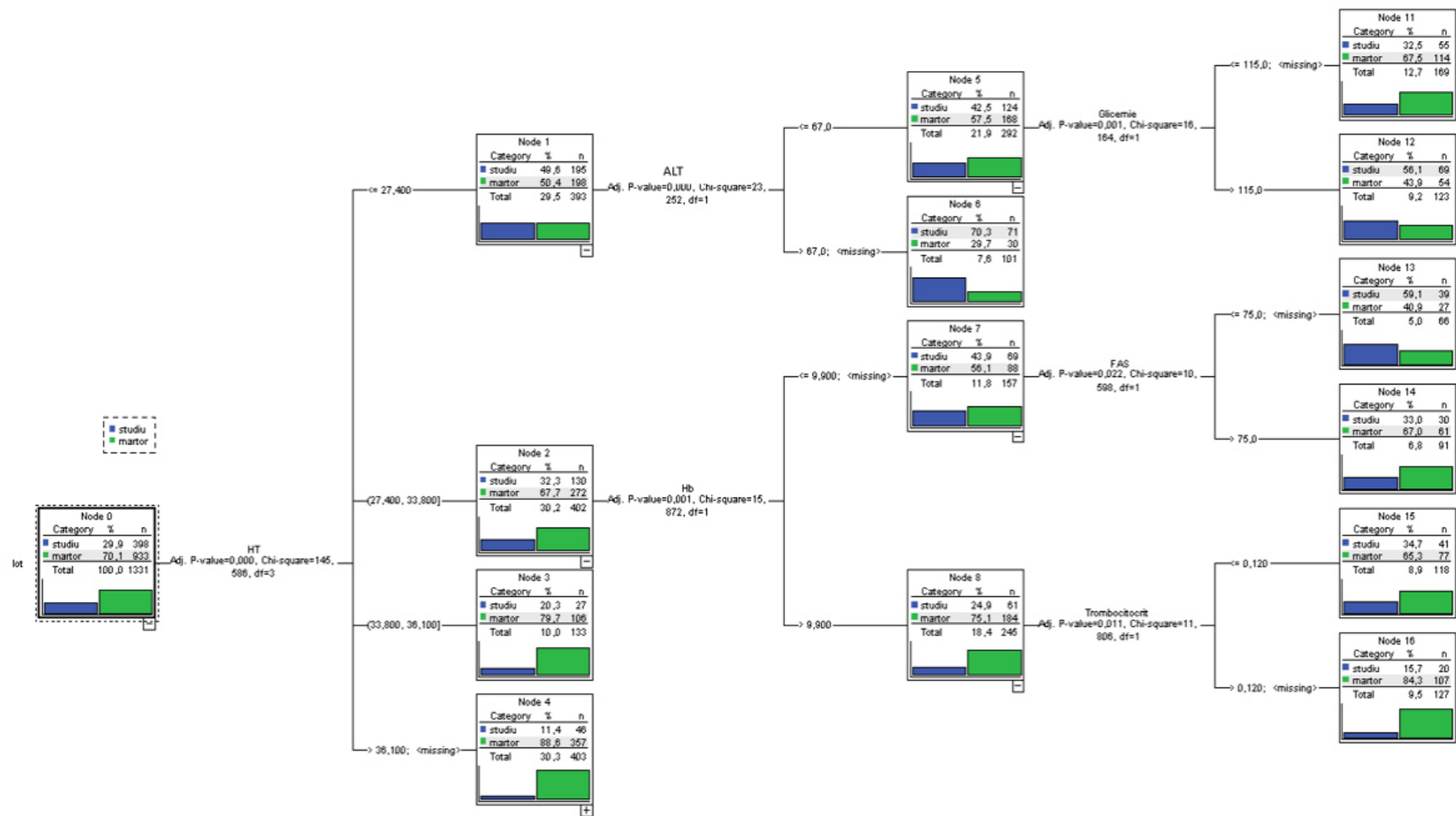


Figura nr.4.3.7 Arbori de decizie (modelul CHAID) pentru evidențierea factorilor de risc implicați în apariția complicațiilor trombotice sau hemoragice

## Elemente de originalitate ale tezei

- Este primul studiu din țară și din aria noastră geografică în care, folosind studiul generării trombinei din plasmă săracă în trombocite, s-au evaluat complicațiile trombotice și hemoragice la pacienții cu hepatopatii cronice.
- S-au obținut corelații semnificative statistic între parametrii generării trombinei și parametrii hemoleucogramei, testele clasice care explorează coagularea și cele biochimice, la pacienții cu hepatopatii cronice.
- S-au obținut rezultate semnificative statistic și în urma studierii posibilei corelații dintre parametrii generării trombinei la pacienții cu hepatopatii și rigiditatea hepatică măsurată cu ajutorul Fibroscan-ului și estimarea fibrozei hepatice cu ajutorul testelor noninvazive (Indice Forns, AST/ALT, APRI și Trombocite/ax lung al splinei).
- S-a evidențiat importanța testelor noninvazive (Indice Forns, AST/ALT, APRI și Trombocite/as lung al splinei) în identificarea și evaluarea gravității varicelor esofagiene.
- Este primul studiu care a încercat identificarea și caracterizarea factorilor de risc implicați în apariția complicațiilor trombotice și hemoragice la pacienții cu hepatopatii cronice din Sudul Transilvaniei.
- Lucrarea de față, va reprezenta punctul de plecare pentru viitoarele mele cercetări științifice.



---

## CONCLUZII GENERALE

1. Lotul de studiu, constituit conform criteriilor de includere și excludere formulate în protocolul de cercetare clinică, a cuprins un număr de 59 de subiecți cu hepatopatii cronice, uniform distribuiți în funcție de gen [29 bărbați (49,15%) și 30 femei (50,85%),  $p > 0,05$ ].
2. Distribuția acestora în funcție de diagnostic a fost următoarea: hepatită cronică de diverse etiologii 32% (N=19) și ciroză hepatică 68% (N=40) dintre subiecții selectați.
3. Din analiza datelor înregistrate reiese că plasma pacienților cu hepatopatii cronice generează mai puțină trombină comparativ cu lotul martor. La pacienții cirofici generarea trombinei scade odată cu creșterea severității cirozei hepatice (valori semnificativ mai mici în stadiul Child-Pugh C față de A). Scăderea parametrilor generării trombinei odată cu creșterea severității bolii hepatice pledează pentru scăderea potențialului procoagulant.
4. Datorită variabilității relativ mari a generării trombinei la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, dozarea acesteia ar putea servi ca biomarker pentru identificarea riscului hemoragic sau trombotic individual; de asemenea, poate fi un instrument util pentru adaptarea conduitei terapeutice la particularitățile fiecărui pacient și de stabilire a prognosticului evolutiv al bolii.
5. Generarea trombinei este influențată și de etiologia hepatopatiei; pacienții cu hepatopatii de etiologie virală C, etanolică și mixtă au avut o valoare a parametrului Velocity Index semnificativ mai mică față de lotul martor.
6. Există o corelație directă, semnificativă statistic, între Ht, PLT și parametrii generării trombinei; modificările cantitative și calitative ale PLT susțin implicarea acestora în patogeneza hemostazei din hepatopatiile cronice.
7. Corelații directe, semnificative statistic, s-au observat și în urma comparării testelor convenționale de explorare a coagulării cu parametrii generării trombinei. Dar, în ciroza hepatică testele convenționale de explorare a coagulării sunt sensibile doar la modificările induse de anomaliile sintezei factorilor coagulării și oferă puține informații despre factorii anticoagulanți; de aceea, testul de generarea trombinei este mult mai util deoarece explorează și factori pro- și cei anticoagulanți.
8. Corelații semnificative statistic s-au observat și între biomarkerii disfuncției hepatice și parametrii generării trombinei; astfel, bilirubinemia totală și fosfataza alcalină serică se

- 
- corelează direct cu parametrii Lag phase și tPeak; această informație necesită studii viitoare pentru înțelegerea unei posibile implicații patogenetice.
9. Parametrii generării trombinei Peak, VI și ETP sunt invers corelați cu următoarele teste biochimice: AST, fosfataza alcalină serică, bilirubinemia totală, Bd, albuminemia și colesterolemia serică. Relația dintre bilirubina totală și profilul protrombotic ar putea fi justificată datorită relației dintre bilirubina totală și gradul de severitate a disfuncției hepatice întâlnită în ciroza hepatică; iar relația dintre valorile albuminei serice și starea procoagulantă la pacienții cu ciroză hepatică s-ar putea baza nu numai pe legătura acesteia cu severitatea cirozei hepatice, ci și pe rolul albuminei în fiziopatologia directă a hemostazei.
  10. Generarea trombinei scade odată cu progresia fibrozei hepatice (parametrii generării trombinei au fost semnificativ mai mici la pacienții cu cu fibroză F4 comparativ cu cei de la subiecții cu F3).
  11. Există corelații semnificative statistic între testele non-invasive de estimare a fibrozei hepatice (indicele Forns, scorul APRI, AST/ALT, Scorul număr trombocite/axul lung al splinei) și parametrii generării trombinei.
  12. Corelații semnificativ statistic au mai fost evidențiate și între testele non-invasive de detectare a fibrozei hepatice și gradul varicelor esofagiene, axul lung al splinei și diametrul venei porte în hil.
  13. Axul lung al splinei se corelează direct cu parametrii Lag phase și tPeak și invers cu parametrii Peak și VI. Aceleași corelații directe au fost și între diametrul VP și parametrii Lag phase și tPeak; VP s-a corelat invers cu parametrii Peak și VI.
  14. Modificările generării trombinei în asociere cu gradul fibrozei hepatice în cursul evoluției cirozei hepatice pot fi considerate markeri clinici ai tranziției de la ciroza hepatică compensată la cea decompensată.
  15. S-au identificat corelații semnificative statistic între scorurile de severitate ale cirozei hepatice (MELD, Clasa Child Pugh) și rata de progresie a fibrozei hepatice și parametrii generării trombinei; cu cât progresează ciroza hepatică, cu atât parametrii generării trombinei au valori mai mici; cu cât rata de progresie a fibrozei hepatice este mai mare (deci, cu cât fibrogenza este mai intensă), cu atât generarea trombinei (reflectată în valorile mai mari ale parametrilor Peak, VI și AUC) crește și scade perioada de latență până la declanșarea procesului generării trombinei și cea pentru atingerea valorii maxime generate (exprimate prin Lag phase și t Peak).
-

- 
16. Utilizând analize biologice ce se efectuează în mod constant pentru monitorizarea și diagnosticarea hepatopatiilor cronice, indicii de evaluare non-invazivă a fibrozei hepatice se pot efectua fără a fi necesare costuri suplimentare și pot îmbunătăți managementul medical al pacienților cu hepatopatii cronice prin limitarea examinării endoscopice la pacienți considerați cu risc, sau în unități spitalicești unde endoscopia digestivă superioară nu este la îndemâna medicului curant.
  17. Markerii serologici pot fi utilizați ca instrument pentru identificarea pacienților cu ciroză hepatică la care riscul clinic al complicațiilor varicelor esofagiene, este evident.
  18. Un alt studiu efectuat a vizat identificarea factorilor de risc implicați în apariția complicațiilor trombotice și hemoragice; populația țintă evaluată a cuprins 398 pacienți cu hepatopatii cronice [60,71% (N=241) bărbați și 39,29% (N=156) femei];
  19. Ponderea pacienților cu hepatopatii cronice cu complicații trombotice și hemoragice care au provenit din mediul urban [65,58% (N=261)], a fost mai mare comparativ cu persoanele provenite din mediul rural [34,42% (N=137)], probabil datorită adresabilității mai crescute a acestora la serviciile medicale.
  20. Mortalitatea prin complicații hemoragice a pacienților incluși în studiu a fost de 22,66%; s-au înregistrat decese atât în cazul celor aflați în stare critică, cât și în grupul celor stabili hemodinamic.
  21. Pacienții cu hepatopatii cronice și cu complicații trombotice au avut într-un procent mai mare ascită (51,46%), în timp ce complicațiile hemoragice au fost mai frecvent asociate cu prezența varicelor esofagiene de gradul III (92,63%).
  22. În urma analizei parametrilor ecografici, pacienții cu complicații trombotice și hemoragice au avut axul lung al splinei semnificativ mai mare ( $p=0,026$ ), comparativ cu celelalte două loturi de studiu.
  23. Valorile AST, ALT, GGT și Bd sunt semnificativ mai mari la întreg lotul de pacienți față de lotul martor; acest fapt atestă progresia bolii hepatice, de la faza de boală compensată la cea decompensată.
  24. Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice și hemoragice, conform arborilor de decizie (modelul CHAID), în ordinea gradului de semnificație statistică, au fost:  $Ht < 27\%$ ,  $AST > 67$  U/L,  $Hb \leq 9$  mg/dL,  $FAS \leq 75$  U/L.
  25. Biomarkerii de diagnostic, prognostic și de evoluție folosiți în hepatopatiile cronice (trombocite, hematocrit, INR, APTT, Bt, Bd, Albuminemie și gammaglobulinemie) se corelează semnificativ cu parametrii generării trombinei. Ca urmare, aceștia pot fi folosiți și pentru identificarea riscului acestor pacienți de a dezvolta complicații
-

---

hemoragice induse de patologia hepatică investigată; de asemenea, pot fi utilizați pentru calcularea unor scoruri de risc hemoragic la pacienții cu hepatopatii cronice.

## BIBLIOGRAFIE

1. ABERG F, LASSILA R, ILMAKUNNAS M, *et al.* Chronic liver disease and thrombosis risk. *Duodecim*, 2015;131(1):321-330.
2. ALEMPIJEVIC T, BULAT V, DJURANOVIC S, *et al.* Right liver lobe/albumin ratio: contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2007;13(40):5331-5335.
3. AMITRANO L, BRANCACCIO V, GUARDASCIONE MA, *et al.* Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*, 2000;31(2):345-348.
4. ANDRONESCU CI, PURCĂREA M.R, BABEȘ P.A. Nonalcoholic fatty liver disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J. Med. Life* 2018;11(1):20–23.
5. ARGO CK, BALOGUN RA. Blood products, volume control, and renal support in the coagulopathy of liver disease. *Clin Liver Dis*, 2009;13(1):73-85.
6. ASKGAARD G, TOLSTRUP JS, KJAER M.S, *et al.* Number of hospital contacts with alcohol problems predicts later risk of alcoholic liver cirrhosis. *Scand. J. Public Health*, 2018, 1403494818763436. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=.+Number+of+hospital+contacts+with+alcohol+problems+predicts+later+risk+of+alcoholic+liver+cirrhosis> (accessed on 2 November 2018).
7. BAIG WW, NAGARAJA MV, VARMA M, *et al.* Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible?. *Can J Gastroenterol*, 2008;22(10):825-828.
8. BĂLĂCEANU A, Ciroza hepatică și tromboza: termeni contradictorii sau interrelaționați, *Revista Societății Române de Medicină Internă*, 2013;1. <http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=775&lang=ro>, Accesat : 28.05.2017
9. BASILI S, CARNEVALE R, NOCELLA C, *et al.* Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Hepatol Commun*, 2019;3(4):504-512.

- 
10. BESSER M, BAGLIN C, LUDDINGTON R, *et al.* High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2008;6(1): 1720–1725.
  11. BEZERRA JA, BUGGE TH, MELIN-ALDANA H, *et al.* Plasminogen deficiency leads to impaired remodeling after a toxic injury to the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999;96(26):15143-15148.
  12. BITTO N, LIGUORI E, MURA V. Coagulation, Microenvironment and Liver Fibrosis. *Cells*, 2018;7(1): e85.
  13. BORENSZTAJN K, von der THUSEN JH, PEPPELENBOSCH MP, *et al.* The coagulation factor Xa/protease activated receptor-2 axis in the progression of liver fibrosis: a multifaceted paradigm. *J Cell Mol Med*, 2010;14(1-2):143-153.
  14. BORENSZTAJN KS, von der THUSEN JH, SPEK CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: a jack of all trades. *Curr Pharm Des*, 2011;17(1):9-16.
  15. BORSOI VIANA MS, TAKEI K, COLLARILE YAMAGUTI DC, *et al.* . Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*, 2009;8(1):26-31.
  16. BOS S, van den BOOM B, KAMPHUISEN P.W. *et al* Haemostatic profiles are similar across all aetiologies of cirrhosis. *Thromb. Haemost*, 2019;119(1):246–253.
  17. BRODARD J, CALZAVARINI S, GOTTARDI A, *et al.* Low Sensitivity to Thrombomodulin Correlates with Liver Stiffness in Advanced Chronic Liver Disease. *Blood*, 2019;134(1):4948
  18. CAGIN YF, BILGIC Y, BERBER İ, *et al.* The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med*, 2019;17(4):3189-3194.
  19. CAHILL PA, REDMOND EM, SITZMANN. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther*, 2001;89(1):273– 293.
  20. CAKIR T, CINGI A, YEGEN C. Coagulation dynamics and platelet functions in obstructive jaundiced patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009;24(5):748-751.
  21. CALDWELL SH, HOFFMAN M, LISMAN T, *et al.* Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*, 2006;44(1):1039–1046
-

- 
22. CALDWELL S, NORTHUP PG. Bleeding complication with liver biopsy: is it predictable?. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010;8(10):826-829.
  23. CALVARUSO V, MAIMONE S, GATT A, *et al* .Coagulation and fibrosis in chronic liver disease, *Gut*, 2008;57(12):1722-1727.
  24. CAMERER E, DONG W, COUGHLIN SR. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000;97(10):5255-5260.
  25. CERVELLI G, BUONOCORE R, SANCHIS-GOMAR F, *et al* . Low serum bilirubin values are associated with pulmonary embolism in a case-control study. *Clin Chem Lab Med*, 2016;54(8):e229-e230.
  26. CHAIRETI R, RAJANI R, BERGQUIST A, *et al* . Increased thrombin generation in splanchnic vein thrombosis is related to the presence of liver cirrhosis and not to the thrombotic event. *Thromb. Res*, 2014;134(1):455–461.
  27. CHAMBERS RC, LEONI P, BLANC-BRUDE OP, *et al* . Thrombin is a potent inducer of connective tissue growth factor production via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. *J Biol Chem*, 2000;275(45):35584-35591.
  28. CHAMBERS RC, SCOTTON CJ. Coagulation cascade proteinases in lung injury and fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 2012;9(3):96-101.
  29. CHANDAIL VS, KOTWALD SK, KOUL S *et al* . Non-invasive markers for prediction of varices in patients with portal hypertension. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017;5(3): 1007-1010.
  30. CHANDLER WL, DAWSON KL, RUEGGER MC, *et al* . Patients with cirrhosis show a relative increase in thrombin generation that is correlated with lower antithrombin levels. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2014; Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patients+with+cirrhosis+show+a+relative+increase+in+thrombin+generation+that+is+correlated+with+lower+antithrombin+levels.+Blood+Coagul+Fibrinolysis> (accessed on 3 November 2018).
  31. CHEN H, TRILOK G, WANG F, *et al* . A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients - clinical characteristics & risk factors. *Indian J Med Res*, 2014;139(2):260-266.
  32. CHO EJ, KIM MY, LEE JH, *et al* . Diagnostic and Prognostic Values of Noninvasive Predictors of Portal Hypertension in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *PLoS One*, 2015;10(7):e0133935.
  33. CIRINO G, CICALA C, BUCCI MR, *et al* . Thrombin functions as an inflammatory mediator through activation of its receptor. *J Exp Med*, 1996;183(3):821-827.
-

- 
34. COUGHLIN SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000;407(6801):258-264
  35. COUGHLIN SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*, 2005;3(8):1800-1814.
  36. CUNNINGHAM MA, RONDEAU E, CHEN X, *et al.* Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med*, 2000;191(3):455-462.
  37. DABBAGH K, LAURENT GJ, McANULTY RJ, *et al.* Thrombin stimulates smooth muscle cell procollagen synthesis and mRNA levels via a PAR-1 mediated mechanism. *Thromb Haemost*, 1998;79(2):405-409.
  38. D'AMICO M, SAMMARCO P, PASTA L. Thrombophilic Genetic Factors PAI-1, MTHFR C677T, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis and Budd-Chiari Syndrome in a Caucasian Population. *Int J Vasc Med*. 2013;2013(1):717480.
  39. D'ANGELO A, VIGANO -D'ANGELO S, ESMON CT, *et al.* Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest*, 1988;81(5):1445-1454.
  40. DAS SK, MUKHERJEE S, VASUDEVAN DM, *et al.* Comparison of haematological parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Singapore Med J*, 2011;52(3):175-181.
  41. de BOER MT, CHRISTENSEN MC, ASMUSSEN M, *et al.* The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*, 2008;106(1):32-44.
  42. de FRANCHIS R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*, 2010;53(4):762-768.
  43. De GOTTARDI A, THEVENOT T, SPAHR L, *et al.* Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009;7(8):906-909.
  44. de LEDINGHEN V, VERGNIOL J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*, 2008;32(6):58-67.
  45. DEGUQUI H, PECHENIUK NM, ELIAS DJ, *et al.* High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*, 2005;112(6):893-899.
  46. DEL BEN M, CAPORALE A, FEOLE K, *et al.* Intracranial hemorrhage due to brain metastases in an Italian HCV patient with hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003;22(4):641-644.
-

- 
47. DENG H, QI X, PENG Y, *et al.* Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for Diagnosis of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*, dec. 2015;94(42):3961-3977.
  48. DILLON A, EGAN K, KEVANE B, *et al.* Liver stiffness and thrombin generation in compensated cirrhosis. *Res Pract Thromb Haemost*, Jan. 2019;3(2):291-297.
  49. DINEVARI MF, SOMI M, TARZAMNI M, *et al.* The diagnostic value of non-invasive serum liver fibrosis indices in the prediction of portal hypertension in cirrhotic patients: a cross-sectional study, *J Res Clin Med*, 2020;8(1):23.
  50. DROLZ A, HORVATIS T, ROEDL K, *et al.* Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2016;64(2):556-568.
  51. FARMER AD, SAADEDDIN A, HOŞT CE, *et al.* Portal vein thrombosis in the district general hospital: management and clinical outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009;21(5):517-521
  52. FARRELL DJ, HINES JE, WALLS AF, *et al.* Intrahepatic mast cells in chronic liver diseases. *Hepatology*, 1995;22(4 Pt 1):1175-1181.
  53. FEISTRITZER C, RIEWALD M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 cross activation. *Blood*, 2005;105(8):3178-3184.
  54. FEISTRITZER C, LENTA R, RIEWALD M. Protease-activated receptors-1 and -2 can mediate endothelial barrier protection: role in factor Xa signaling. *J Thromb Haemost*, 2005;3(12):2798-2805.
  55. FERRO D, QUINTARELLI C, LATTUADA A, *et al.* High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*, 1996;23(6):1377-1383.
  56. FIERBINȚEANU C. Evaluarea fibrozei hepatice: rolul biopsiei hepatice și al testelor neinvazive, *Revista de Medicină internă*, 2009;4(1):1-13.
  57. FINKELMEIER F, BETTINGER D, KOBERLE V, *et al.* Single measurement of hemoglobin predicts outcome of HCC patients. *Med Oncol*, 2014;31(1):806.
  58. FIORUCCI S, AANTONELLI E, DISTRUTTI E, *et al.* PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis. Role of proteinase receptors in stellate cell activation. *Hepatology*, 2004;39(2):365-375.
  59. FISHER NC, MUTIMER DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med*, 1999;25(5):481-485.
  60. FONGA-DJIMI HS, GOTTRAND F, BONNEVALLE M, *et al.* A fatal case of portal hypertension complicating systemic mastocytosis in an adolescent. *Eur J Pediatr*, 1995;154(10):819-821.
-



- 
61. FOSTER PF, MOORE LR, SANKARY HN, *et al.* Central venous catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg*, 1992;127(3):273-275.
  62. FOUCHER J, CASTERA L, BERNARD PH, *et al.* Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006;18(4):411-412.
  63. FRIEDMAN SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol*, 2003;38(1):S38-S53.
  64. FRIEDMAN SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*, 2008;88(1):125-172.
  65. GACA MD, ZHOU X, BENYON RC. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol*, 2002;36(3):362-369.
  66. GAO B, XIAO J, ZHANG M, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol for the prediction of mortality in cirrhosis with portal vein thrombosis: a retrospective study. *Lipids Health Dis*, Mar. 2019;18(1):79.
  67. GATT A, RIDDELL A, CALVARUSO V, *et al.* Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2010;8:194-200.
  68. GHADIR MR, RIAHIN AA, HAVASUPAI A, *et al.* The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. *Hepat Mon*, 2010;10(4):285-288
  69. GHERLAN GS, PETRE IC, Evaluarea noninvazivă a fibrozei, activității inflamatorii și steatozei în Hepatitele cronice virale, Rezumat al tezei de doctorat, 2013, <https://www.cdt-babes.ro/cercetare/evaluare-noninvaziva-fibroza-steatoza-hepatita-cronica-virala-gherlan-george-teza-doctorat.pdf>, Accesat : 05.06.2017
  70. GIANNINI EG, BOTTA F, BORRO P, *et al.* Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis*, 2005;37(10):779-785.
  71. GINES P, KAMATH PS, ARROYO V, *et al.* Chronic liver failure: mechanisms and management. New York: Springer, 2011;1(1):289-303, <http://sites.tufts.edu/imlib/wp-content/blogs.dir/1976/files/2014/05/Coagulopathy-of-Chronic-Liver-Disease-NEJM-2011-265-147.pdf>.
  72. GONZALEZ-RAMIREZ E, QUINTERO-PLATT G, MARTIN-GONZALEZ C *et al.* Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2016;22(18):4427-4437.
  73. GREWALD PK, UCHIYAMA S, DITTO D, *et al.* The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis. *Nat Med*, 2008;14(6):648-655.
-

- 
74. GRIFFIN JH, KOJIMA K, BANKA CL , *et al.* High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest*, 1999;103(2):219-227.
  75. GROENEVELD D., PORTE RJ., LISMAN T. Thrombomodulin-modified thrombin generation testing detects a hypercoagulable state in patients with cirrhosis regardless of the exact experimental conditions. *Thrombosis research*, 2014; 134(3): 753-756.
  76. GRONBAEK H, JOHNSEN SP, JEPSEN P, *et al.* Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol*, 2008;8(1):16.
  77. HAERI NS, LINN S, BUTLER T *et al.* Non-Invasive Predictors of Esophageal Varices in Cirrhosis Patients, *American Journal of Gastroenterology*, 2017 ;112(1) : p S564.
  78. HAMUR H, DUMAN H, BAKIRCI EM, *et al.* Bilirubin Levels and Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 2016;67(6):565-570.
  79. HEDERSON NC, IREDALE JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. *Clin Sci (Lond)*, 2007;112(5):265-280.
  80. HILLEBRANDT S, WASMUTH H, WEISKIRCHEN R. *et al.* Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. *Nat Genet*, 2005;37(1):835–843.
  81. HOLLESTELLE MJ, GEERTZEN HG, STRAATSBURG IH, *et al.* Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*, 2004;91(2):267-275.
  82. HOU MC, LIN HC, LIU TT, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*, 2004;39(3):746-753.
  83. HRON G, KOLLARS M, BINDER BR, *et al.* Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*, 2006;296(4):397-402.
  84. HSIEH MJ, LU CH, TSAI NW, *et al.* Prediction, clinical characteristics and prognosis of intracerebral hemorrhage in hepatocellular carcinoma patients with intracerebral metastasis. *J Clin Neurosci*, 2009;16(3):394-398.
  85. HUANG HH, LIN HH, SHIH YL, *et al.* Spontaneous intracranial hemorrhage in cirrhotic patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008;110(3):253-258.
  86. HUSSEIN HA, TAMER W, SALAHDELDIN M, *et al.* AST/ALT Ratio for detection and severity classification of Esophageal Varices in Child A HCV Liver cirrhosis Egyptian Patients. *Life Science Journal*, 2015;12(4):12-17.
  87. INTAGLIATA NM, NORTHUP PG. Anticoagulant Therapy in Patients with Cirrhosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2015;41(5):514-519.
-

- 
88. INTAGLIATA NM, ARGO CK, STINE JG, *et al.* Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease. In Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference, Rome, Italy, 6–7 October 2017.
  89. IREDALE JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest*, 2007;117(3):539-548.
  90. IWAKIRI Y, GROSZMANN RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2007;46(5):927-934.
  91. IWAKIRI Y. “Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension.” *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2012;32(2):199-213.
  92. JALAN R. Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver, European Association for the Study of the Liver, 2016;64(1):179-202.
  93. KALAFATELI M, GURUSAMY KS, NOEL-STORR AH, *et al.* Forns index and 'FIB4' for staging of fibrosis in adults with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;11(1): CD011929.
  94. KALAMBOSKIS GN, OIKONOMOUA, BALTAYIANNIS G, *et al.* Thrombin generation measured as thrombin-antithrombin complexes predicts clinical outcomes in patients with cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 2016;46(3): E36-44.
  95. KREMERS RMW, KLEINEGRIS M-C, NINIVAGGI M, *et al.* Decreased prothrombin conversion and reduced thrombin inactivation explain rebalanced thrombin generation in liver cirrhosis. *PLoS ONE*, 2017;12(5): e0177020.
  96. KUJOVICH JL. Coagulopathy in liver disease: A balancing act. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ, Program* 2015;1(1):243–249.
  97. KUMAR SDL, SUDARSI B, SIDDESWARI R, *et al.* Correlation of Portal Vein Size with Esophageal Varices Severity in Patients with Cirrhosis of Liver with Portal Hypertension *JAPI*, 2003;5(1).
  98. KUROE K, KUROKAWA T, NISHIKIMI M, *et al.* Effects of thromboxane A2 synthetase inhibitor on postischemic liver injury in rats. *Eur Surg Res*, 1991;23(1):20-26.
  99. KYRIAKOU D, KOUROUMALIS E, KONSOLAS J, *et al.* Systemic mastocytosis: a rare cause of noncirrhotic portal hypertension simulating autoimmune cholangitis--report of four cases. *Am J Gastroenterol*, 1998;93(1):106-108.
-

- 
100. LEBRETON A, SINEGRE T, PEREIRA B, *et al.* Plasma hypercoagulability in the presence of thrombomodulin but not of activated protein C in patients with cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 2017;32(4):916–924.
101. LEBRETON A, SINEGRE T, LECOMPTE T, *et al.* Thrombin Generation and Cirrhosis: State of the Art and Perspectives. *Semin. Thromb. Hemost*, 2020;46(6):693–703.
102. LEE HJ, HINRICHS CR. Is coagulopathic liver disease a factor in spontaneous cerebral hemorrhage?. *J Comput Assist Tomogr*, 2002;26(1):69-72.
103. LEVY GA, MACPHEE PJ, FUNG LS, *et al.* The effect of mouse hepatitis virus infection on the microcirculation of the liver. *Hepatology*, 2003;3(6):964-973.
104. LI B, ZHANG C, ZHAN YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J. Gastroenterol. Hepatol*, 2018;550(1):1-8.
105. LI J, QI X, DENG H, *et al.* Association of conventional haemostasis and coagulation tests with the risk of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: a retrospective study. *Gastroenterol Rep*, 2016;4(4):315-319.
106. LIAO WC, HOU MC, CHANG CJ, *et al.* Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2011;106(1):96-103.
107. LISMAN T, LEEBEEK FW, de GROOT PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol*, 2002;37(2):280-287.
108. LISMAN T, ADELMEIJER J, de GROOT PG, *et al.* No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis – studies under flow conditions. *J Thromb Haemost*, 2006;4(9):2070-2072.
109. LISMAN T, CALDWELL SH, LEEBEEK FW, *et al.* Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis? *J Thromb Haemost*, 2006;4(1):2059–2060.
110. LISMAN T, LEEBEEK FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg*, 2007;24(4):250-258.
111. LISMAN T, CALDWELL SH, BURROUGHS AK, *et al.* Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*, 2010;53(2):362-371.
112. LISMAN T, PORTE RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878-885.
113. LISMAN T, CALDWELL SH, PORTE RJ. Anemia as a potential contributor to bleeding in patients with liver disease – Neglected but not forgotten. *Journal of Hepatology*, 2011;54(3):594–595.
-

- 
114. LISMAN T, BAKHTIARI K, ADELMEIJER J, *et al.* Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J Thromb Haemost*, 2012;10(7):1312-1319.
115. LISMAN T, PORTE RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*, 2017;1(2):150-161.
116. MAcCALLUM PK, COOPER JA, MARTIN J, *et al.* Haemostatic and lipid determinants of prothrombin fragment F1.2 and D-dimer in plasma. *Thromb Haemost*, 2000;83(3):421-426.
117. MADHOTRA R, MULCAHY HEI, WILLNER I, *et al.* Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2002;34(1):81-85.
118. MAHAL AS, KNAUER CM, GREGORY PB. Bleeding after liver biopsy. *West J Med*, 1981;134(1):11-14.
119. MALDONADO LOPEZ CJ, JIMENEZ SAAB NG, SANCHEZ HERNANDEZ. Hipoalbuminemia como factor de riesgo para hemorragia del tubo digestivo *Child B, Med Int Mex*, 2012;28(4):319-324.
120. MANZANO-ROBLEDA MDC, BARRANCO-FRAGOSO B, URIBE M *et al.* Portal vein thrombosis: what is new?. *Annals of hepatology*, 2015;14(1):20-27.
121. MARRA F, GRANDALIANO G, VALENTE AJ, *et al.* Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1: potential role in liver injury. *Hepatology*, 1995;22(3):780-787.
122. MARRA F, DeFRANCO R, GRAPPONE C, *et al.* Expression of the thrombin receptor in human liver: up-regulation during acute and chronic injury. *Hepatology*, 1998;27(2):462-471.
123. McGIBBON A, CHEN GI, PELTEKIAN KM, *et al.* An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci*, 2007;52(12):3307-3315.
124. McLAUGHLIN JN, SHEN L, HOLINSTAT M, *et al.* Functional selectivity of G protein signaling by agonist peptides and thrombin for the protease-activated receptor-1. *J Biol Chem*, 2005;280(26):25048-25059.
125. McVAY PA, TOY PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol*, 1990;94(6):747-753.
126. McVAY PA, TOY PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 1991;31(2):164-171.
127. MERCER PF, CHAMBERS RC. Coagulation and coagulation signalling in fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 2013;1832(7):1018-1027.
-

- 
128. MERKEL C, ZOLI M, SIRINGO S, *et al.* Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2915-2920.
129. MIHĂILĂ RG, NEDELCU, FRĂȚILĂ O. *et al.* Lovastatin and fluvastatin reduce viremia and the pro-inflammatory cytokines in the patients with chronic hepatitis C. *HepatoGastroenterology*, 2009;56(96):1710-1713.
130. MIHĂILĂ RG. Provocări și soluții în Medicina Internă de astăzi, 2014, <http://doctorate.ulbsibiu.ro/obj/documents/RezumatRomana-Mihaila-Romeo.pdf>, Accesat: 07.06.2016
131. MIHĂILĂ RG, DRAGOMIR I. Advances of knowledge on coagulation disorders in liver cirrhosis and their clinical consequences, *Biomedical Research*, 2015;26(4):625-632.
132. MILLAN JL. Alkaline Phosphatases : Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signal*, 2006;2(2):335-341.
133. MULLER F, MUTCH NJ, SCHENK WA, *et al.* Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*, 2009;139(6):1143-1156.
134. NG VL, SABLA GE, MELIN-ALDANA H, *et al.* Plasminogen deficiency results in poor clearance of non-fibrin matrix and persistent activation of hepatic stellate cells after an acute injury. *J Hepatol*, 2001;35(6):781-789.
135. NICHOLLS SJ, CUTRI B, WORTHLEY SG, *et al.* Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and atorvastatin on atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25(11):2416-2421.
136. NOROHA FERREIRA C, SEIJO S, *et al.* Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepatology*, 2016;63(5):1640-1650.
137. NORTHUP PG, McMAHON MM, RUHL AP, *et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*, 2006;101(7):1524-1680.
138. NORTHUP P G, SUNDARAM V, FALLON MB, *et al.* Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2008;6(1): 2-9.
139. O'DONNELL J, MUMFORD AD, MANNING RA, *et al.* Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2001;115(3):687-691.
140. OKUDA K, OHNISHI K, KIMURA K, *et al.* Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology*, 1985;89(2):279-286.
141. OLTEANU AL, MIHALACHE M. MIHĂILĂ RG. Global test of haemostasis: Thrombin generation assay. *Acta Med. Transilv*, 2015;20(4):135–138.
-

- 
142. OLTEANU AL, MIHĂILĂ RG, MIHALACHE M. Evaluation of thrombin generation in classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Rev. Romana Med. Lab*, 2016;24(3): 279–289.
143. OSLAKOVIC C, KRISINGER MJ, ANDERSSON A, *et al.* Anionic phospholipids lose their procoagulant properties when incorporated into high density lipoproteins. *J Biol Chem*, 2009;284(9):5896-5904.
144. OSLAKOVIC C, JAUHAINEN M, EHNHOLM C, *et al.* The role of phospholipid transfer protein in lipoprotein-mediated neutralization of the procoagulant effect of anionic liposomes. *J Thromb Haemost*, 2010;8(4):766-772.
145. PACHE I, BILODEAU M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005;21(5):525-529.
146. PAPTODORIDIS GV, PAKONSTANTINOOU E, ANDRIOTI E, *et al.* Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut*, 2003;52(3):404-409.
147. PAVLOV CS, CASAZZA G, NIKOLOVA D, *et al.* Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;1(1):CD010542
148. PECK-RADOSAVLJEVIC M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol*, 2000;14(D):60D-66D.
149. PENG GS, YIN SJ, CHENG CA, *et al.* Increased risk of cerebral hemorrhage in Chinese male heavy drinkers with mild liver disorder. *Cerebrovasc Dis*, 2007;23(4):309-314.
150. PENZ-ÖSTERREICHER M, ÖSTERREICHER CH, TRAUMER M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011;25(2):245-258.
151. PIKE AF, KRAMER NI, BLAAUBOER BJ, *et al.* A novel hypothesis for an alkaline phosphatase 'rescue' mechanism in the hepatic acute phase immune response. *Biochim Biophys Acta*, 2013;1832(12):2044-2056.
152. PIMPIN L, CORTEZ-PINTO H, NEGRO F *et al.* Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol*, EASL HEPHEALTH Steering Committee, 2018;69(1): 718–735.
153. PINZANI M, ROMBOUTS K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets published correction appears in *Dig Liver Dis*, 2004;36(8):562-563.
154. POPESCU I. *Chirurgia Ficatului*, Editura universală Carol Davila, București, 2004;1(1):745-792.
155. POSOIU C.R., Fibroza hepatica din bolile hepatice cronice si investigarea ei cu ajutorul unui test sigur si simplu: Fibroscan, *Gastroenterologie*, 2012.
-

- 
- 156.POTZE W, ARSHAD F, ADELMEIJER J, *et al.* Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. PLoS One, 2014;9(2):e88390.
- 157.POTZE W, ALKOZAI EM, ADELMEIJER J,*et al.* Hypercoagulability following major partial liver resection – detected by thrombomodulin-modified thrombin generation testing. Aliment. Pharmacol. Ther, 2015;41(1):189-198.
- 158.POTZE W, ADELMEIJER J, PORTE RJ *et al.* Preserved clot formation detected by the Thrombodynamics analyzer in patients with cirrhosis. Thromb. Res, 2015;135(1): 1012-1016 .
- 159.RAMACHANDRAN R, NOORBAKHSH F, DEFEA K, *et al.* Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. Nat Rev Drug Discov, 2012;11(1):69-86.
- 160.RAUTOU PM, TATSUMI K, ANTONIAK S *et al.* Hepatocyte Tissue Factor Contributes to the Hypercoagulable State in a Mouse Model of Chronic Liver Injury. J Hepatology, 2016; 64(1):53-59.
161. RIEWALD M, RUF W. Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001;98(14):7742-7747.
162. ROBERTS LN, PATEL RK, ARYA R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. British Journal of Haematology, 2010;148(1):507-521.
- 163.ROBERTS LN, WILLIAM B. Management of Bleeding and Thrombosis in Critically Ill Patients with Liver Disease. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2015; 41(5):520-526.
- 164.SAJA MF, ABDO AA, SANAI FM, *et al.* The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help?. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013;24(1):10-17.
- 165.SALIOLA M, LORENZET R, FERRO D, *et al.* Enhanced expression of monocyte tissue factor in patients with liver cirrhosis. Gut, 1998;43(3):428-432.
- 166.SALVAGO GL, FAVALORO EJ, DEMONTE D, *et al.* Influence of hypertriglyceridemia, hyperbilirubinemia and hemolysis on thrombin generation in human plasma. Clin Chem Lab Med, 2019;57(11):1784-1789.
- 167.SARAY A, MESIHOVIC R, VANIS N, *et al.* Protein C Deficiency in Chronic Hepatitis C: Correlation With Histological Extent of Liver Fibrosis.” Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2017;23(1):72-77.
- 168.SARIN SK, LAHOTI D. Management of gastric varices. Baillieres Clin Gastroenterol, 1992;6(3):527-548.
- 169.SCHWARTZ LB, IRANI AM, ROLLER K, *et al.* Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. J Immunol, 1987;138(8):2611-2615.
-



- 
170. SEBASTIANI G, TEMPESTA D, FATTOVICH G, *et al.* Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol*, 2010;53(4):630-638.
171. SEEFF LB, EERSON GT, MORGAN TR, *et al.* Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010;8(10):877-883.
172. SEGAL JB, DZIK WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*, 2005;45(9):1413-1425.
173. SHARARA AI, ROCKEY DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345(9):669-681.
174. SHIMITSU H, PHUONG V, MAIA M, *et al.* Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obesity Relat Dis*, 2013;9(1):1-6.
175. SINEGRE T, DURON C, LECOMPTE T *et al.* Increased factor VIII plays a significant role in plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. *J. Thromb. Haemost*, 2018;16(1):1132-1140.
176. SINGH S, FUJII LL, MURAD MH, *et al.* Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11(12):1573-1589.
177. SIREGAR RA, DAIRI LB, SIREGAR GA. Forns index as a useful noninvasive predictor of esophageal varices in liver cirrhosis. *Universa Medicina*, 2016;35(3):199-205.
178. SOGAARD KK, HORVAT-PUHO E, GRONBAEK H, *et al* Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2009;104(1):96-101.
179. SOH UJ, DORES MR, CHEN B, *et al.* Signal transduction by protease-activated receptors. *Br J Pharmacol*, 2010;160(2):191-203.
180. SOHAIL, S, MUSTAFA MI, SHAHEEN MA, *et al.* Dyslipidemia and mean lipid profile in patients with liver cirrhosis. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2020;8(5): 1658-1661.
181. THOMAS C. Chapter 105 - Bleeding Risks with Liver Disease, *Transfusion Medicine and Hemostasis*, Academic Press, 2009;2(1)565-569.
182. THOMOPOULOS KC, LABROPOULOU-KARATZA C, MIMIDIS KP, *et al.* Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 2003;35(7):473-478.
-

- 
183. TREJO J, CONNOLLY AJ, COUGHLIN SR. The cloned thrombin receptor is necessary and sufficient for activation of mitogen-activated protein kinase and mitogenesis in mouse lung fibroblasts. Loss of responses in fibroblasts from receptor knockout mice. *J Biol Chem*, 1996;271(35):21536-21541.
184. TRIPODI A, SALERNO F, CHANTARANGKUL V, *et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*, (Baltimore, MD) 2005;41(1):553–558.
185. TRIPODI A, PRIMIGNANI M, CHANTARANGKUL V, *et al.* Thrombin Generation in Patients With Cirrhosis: The Role of Platelets. *Hepatology*, 2006;44(1):440–445.
186. TRIPODI A, MANNUCCI PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease. Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol*, 2007; 46(1):727–733.
187. TRIPODI A, LEGNANI C, CHANTARANGKUL V, *et al.* High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 2008;6(1):1327–1333.
188. TRIPODI A, PRIMIGNANI M, CHANTARANGKUL V, *et al.* An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2009;137(6):2105-2111.
189. TRIPODI A, PRIMIGNANI M, LEMMA L, *et al.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*, 2010;52(1):249-255.
190. TRIPODI A, PRIMIGNANI M, MANNUCCI PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease. The paradigm is challenged. *Intern Emerg Med*, 2010;5(1):7–12
191. TRIPODI A, MANNUCCI PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine*, 2011;365(2):147-156.
192. TRIPODI A, CHANTARANGKUL V, PRIMIGNANI M, *et al.* Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med*, 2012;7(2):139-144.
193. TRIPODI A., PRIMIGNANI M, LEMMA, *et al.* Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2013;59(1): 265-270.
194. TRIPODI A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*, 2017;37(1):28-32.
195. TUFANO A, GUIDA A, DIMINNO MN, *et al.*, Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature, *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2011;37(3):267-274.
196. VALLA D.C. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology*, 2008;47(1): 1384-1393.
-

- 
- 197.van VEEN JJ, GATT A, MAKRIS M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol*, 2008;142(1): 889–903.
- 198.VECERZAN L, CIPĂIAN C, BOICEAN A, *et al.* A portal vein thrombosis and duodenal tumor in a patient with multicentric hepatocellular carcinoma. Case report, *Acta Medica Transilvanica*, 2019;24(1):37-39.
- 199.VECERZAN L, BOICEAN A, CIPĂIAN C, *et al.* The correlation between conventional coagulation tests and the study of thrombin generation in patients with liver cirrhosis, *Acta Medica Transilvanica*, 2019;24(2):31-33.
- 200.VECERZAN L, MIHĂILĂ RG. Risk factors regarding portal vein thrombosis in chronic liver disease, *Acta Medica Transilvanica*, 2020;25(4):38-41
- 201.VECERZAN L, OLTEANU A, MANIU I, *et al.* Thrombin Generation in Chronic Liver Diseases-A Pilot Study. *Healthcare*. 2021;9(5):550.
202. VIEIRA da ROCHA EC, D'AMICO EA, CALDWELL SH, *et al.* A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009;7(9):988-993.
- 203.VINCENT MA, MONTAGNANI M, QUON MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep*, 2003;3(4):279-288.
- 204.VIOLI F, FERRO D, BASILI S, *et al.* Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 1992;15(4):672-676.
- 205.VIOLI F, FERRO D, BASILI S, *et al.* Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology*, 1995;109(2):531-539.
- 206.VIOLI F, FERRO D, BASILI S, *et al.* Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. *Thromb Haemost*, 1997;77(1):44-47.
- 207.von MONTFORT C, BEIER JI, KAISER JP, *et al.* PAI-1 plays a protective role in CCl4-induced hepatic fibrosis in mice: role of hepatocyte division. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010;298(5):G657-G666.
208. WAN J, ROBERTS LN, HENDRIX W, *et al.* Whole blood thrombin generation profiles of patients with cirrhosis explored with a near patient assay. *J Thromb Haemost*, 2020;18(4):834-843.
209. WANLESS IR, WONG F, BLENDIS LM, *et al.* Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*, 1995;21(5):1238-1247.
-

- 
210. WION KL, KELLY D, SUMMERFIELD JA, *et al.* Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature*, 1985;317(6039):726-729.
211. YANG CH, CHIU YC, CHEN CH, *et al.* Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014;30(10):515-520.
212. YANG ZJ, SHETH SH, SMITH CH, *et al.* Plasma from chronic liver disease subjects exhibit differential ability to generate thrombin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : an International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 2015;26(7):844-847.
213. YOUNGWON N, KIM JE, LIM HS, *et al.* Coagulation proteins influencing global coagulation assays in cirrhosis: hypercoagulability in cirrhosis assessed by thrombomodulin-induced thrombin generation assay. *BioMed research international*, 2013;1(1):856754.
214. ZERMATTEN MG, FRAGA M, CALDERARA DB, *et al.* Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis. *JHEP Rep*, 2020;2(4):100120.
215. ZIOL M, HANDRA-LUCA A, KETTANEH A, *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005;41(1):48-54.
216. MA, Di STASIO E, De CRISTOFARO R, *et al.* Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*, 2009;51(4):682-689.
217. MDCalc. Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality, Estimates cirrhosis severity. <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>
218. ClinicalTrials.gov, U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00180674?id=NCT04622449+OR+NCT00180674&draw=2&rank=2&load=cart>
-

