

# Поремећаји хемостазе у ортопедској хирургији: лабораторијска дијагностика

Радица Дуњић<sup>1</sup>, Иво Елезовић<sup>2,3</sup>, Зоран Вукашиновић<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Институт за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду Београд, Србија;

<sup>4</sup>Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећаји коагулације крви резултат су дисбаланса зида крвног суда, тромбоцита, коагулације и фибринолизе. Осим хируршког поступка који треба урадити, веома је важна и процена стања коагулационог и система фибринолизе. Успешна ортопедска интервенција подразумева одржавање адекватне хемостазе без интензивног крварења упркос повреди бројних крвних судова. Промене хемостазе после операције као одговор на оштећење ткива могу да изазову и хиперкоагулабилно стање уз постојање Вирховљевог (*Virchow*) тријаде. Овај чланак разматра специфичне узроке који доводе до крварења и тромбоемболијских поремећаја који настају код ортопедскохируршких интервенција као и њихово лабораторијско дијагностиковање.

**Кључне речи:** ортопедске операције; тромбоемболијски поремећаји; крварење; лабораторијска дијагностика

## УВОД

Као и свака операција, тако и ортопедска може да изазове компликације, као што су крварење, дубока венска тромбоза, респираторне, реналне, васкуларне, гастроинтестиналне, уринарне, церебралне, хепатичке и компликације оперативне ране [1, 2]. Успешна ортопедска операција представља, између осталог, и адекватну функцију система за хемостазу. Хемостаза је процес у којем постоји удружено деловање крвних ћелија (тромбоцита), крвног суда, система коагулације и фибринолитичког система. Под периоперационим, односно постоперационим поремећајем хемостазе разликујемо оне чији је резултат крварење и оне које за последицу имају тромбоемболизам. Механизам настанка је плеоморфан и укључује ослобађање ткивног фактора (*TF*) и серотонина из оштећеног ткива, повећано стварање прокоагулантних фактора које је изазвано акутнофазним одговором преко интерлеукина и смањењем фактора коагулације услед њихове повећане потрошње, губитка крви или хемодилуције [3].

## ФИЗИОЛОГИЈА ХЕМОСТАЗЕ У ХИРУРГИЈИ И ТРАУМИ

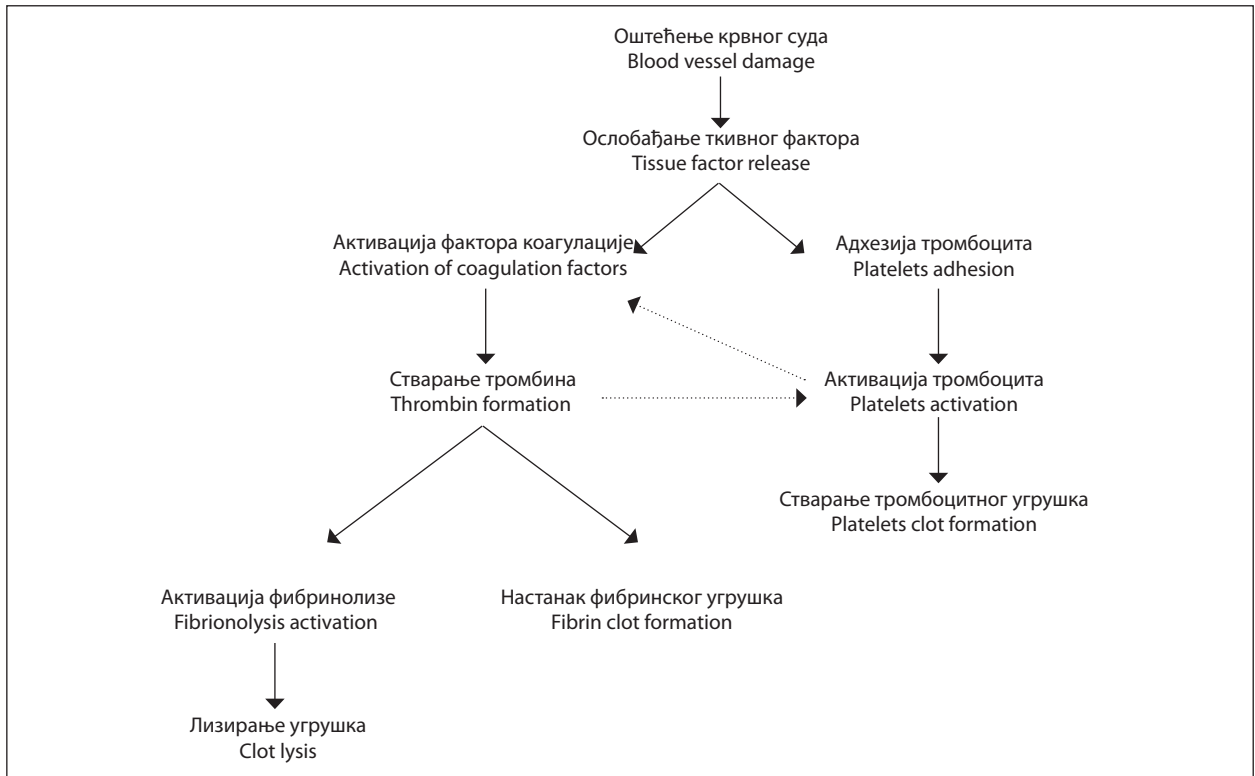
Хемостаза зависи од успешног баланса између коагулације, фибринолизе и пута комплемента. Све ово је праћено активацијом тромбоцита, њиховом адхезијом и настанком угрушка тромбоцита. Настанак хемостатског угрушка на страни оштећеног крвног суда је први резултат контроле крварења [3, 4]. Почетна адхезија тромбоцита на месту оштећења је под утицајем неколико активирајућих стимуланса. Фон Вилебрандов (*von Willebrand*) фактор (*vWF*), аденозиндифосфат (*ADP*)

и активирање тромбоцита тромбином, пролазећи кроз неколико метаболичких путева, доводе до распрострањања тромбоцита по оштећеној површини и њихове адхезије, лучења и агрегације (Схема 1).

## Коагулантна каскада

Раније се сматрало да се систем хемостазе крви углавном састоји од фактора коагулације. Данас је познато да у процесу коагулације крви учествују многе ћелијске и молекуларне компоненте [5]. Коагулантни систем је укључен и у различите одбрамбене системе, као што су обнављање ткива, одбрана против микроорганизама, аутоимуни процеси и атеросклероза. Главне ћелијске компоненте коагулантног система су тромбоцити, ендотелне ћелије, моноцити и еритроцити. У молекуларне компоненте овога система убрајају се: фактори коагулације крви и њихови инхибитори, фактори фибринолизе и њени инхибитори, адхезивни протеини (нпр. *vWF*), унутарћелијски протеини, протеини акутне фазе, имуноглобулини, јони калцијума, фосфолипиди, простагландини и неки цитокини. Од 1992. године класична подела коагулантног пута на унутрашњи (започет ткивним фактором) и спољашњи (започет контакт активацијом) допуњена је улогом *TF*. Уместо раније важећег „каскадног модела“ данас је прихваћен тзв. ћелијски модел хемостазе, у којем главну улогу имају тромбоцити и ћелије које врше експресију *TF* [5, 6].

По овом моделу (Слика 1) коагулација почиње када фактори коагулације дођу у контакт са *TF*. Фактор (*F*) *VIIa* у контакту са *TF* на ћелијама које га експримирају активира *FIX* и *FX*. *FXa* у контакту са *FVa* активира протромбин, стварају-

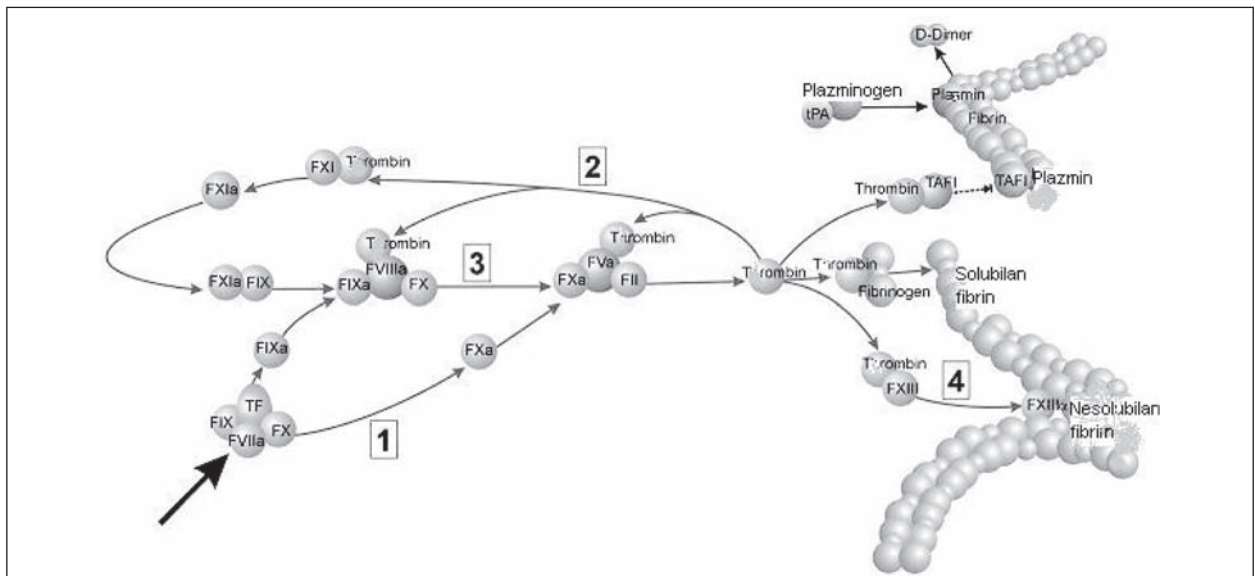


**Схема 1.** Процес хемостазе – кључни моменти  
**Scheme 1.** Haemostasis process – key moments

ћи мале количине тромбина. Ово је фаза иницијације. Овај тромбин активира тромбоците, ослобађа *FVIII* из комплекса са *vWF* и активира га истовремено као и *FXI*. Ово је фаза амплификације. *FXIa*, формиран под дејством *TF-FVIIa* комплекса или *FXIa*, ствара комплекс са *FVIIIa* на активираним тромбоцитима и велике количине тромбина, које на месту повреде надмашују инхибиторне механизме. Ово је фаза пропагације. На тај начин коагулација се активира само на месту повреде, док ван тог места инхибиторни механизми (антитромбин, систем протеина C) спречава-

ју дисеминовано активирање коагулације и стварање микротромбозе.

Механизам дејства у стањима с примарно очуваним хемостатским механизмима, односно када нема урођених недостатака фактора коагулације, такође се заснива на појачаном учинку стварања *FXIa* и *FXa* на активираним тромбоцитима, док овај последњи са *FVa* из протромбина ствара тромбин, који затим преводи фибриноген у фибрин. Створени тромбин доводи до даљег активирања тромбоцита, стварања нерастворљивог фибрина (услед активације *FXIII*, који ста-



**Слика 1.** Важећи модел коагулације крви и фибринолизе  
**Figure 1.** Valid model of blood coagulation and fibrinolysis

1 и 2 – иницијација; 3 – амплификација; 4 – стабилизација  
 1 and 2 – initiation; 3 – amplification; 4 – stabilization

билизује фибрин), што представља фазу стабилизације и, коначно, смањује рану фибринолизу услед активације тромбином активiranог инхибитора фибринолизе (TAFI) [6].

Инхибитор пута ткивног фактора (TFIP) ствара се у ћелијама ендотела, а циркулише у плазми везан за липопротеине мале густине (LDL) или за хепарин-сулфат на ендотелним ћелијама. TFIP врши контролу коагулације крви јер ствара кватернерно једињење са FXa, TF и FVII. То доводи до брзе и ефикасне инхибиције дела пута инхибиције коагулације који се раније називао „спољашњи пут коагулације” [6].

Инхибитори коагулације су протеини који инактивирају одређене факторе коагулације, чиме штите организам од тромбозе. То су: антиромбин, систем протеина C и хепарин кофактор II.

Фибринолитички систем има улогу у разградњи фибрина, чиме успоставља проток крви. Плазминоген је протеин плазме с високим афинитетом према фибрину и за фибрин се везује већ током стварања угрушка. Процес почиње претварањем плазминогена у плазмин помоћу ткивног активатора плазминогена (tPA), којем се, ради постизања равнотеже у физиолошким условима, супротставља инхибитор 1 активатора плазминогена (PAI-1). Код изостанка фибрина tPA је неефикасан као активатор плазминогена, али веома брзо активира плазминоген везан за фибрин. tPA из ендотела ослобођен у непосредној близини повреде поспешује фибринолизу. Активан плазмин делује на фибрин и разлаже га на растворљиве делове који су познати као производи деградације фибрина (FDP) и D-димер. Фибринолиза је регулисан процес, да би се спречили њена прерана или прекомерна активност и разлагање фибриногена, што би последично довело до крварења. Главни инхибитор слободног плазмина је  $\alpha 2$ -антиплазмин, који са плазмином гради неактиван комплекс. Инхибитори активатора плазминогена (PAI) су веома значајни за регулацију фибринолизе, при чему је PAI-1 најважнији инхибитор tPA [6].

## ОРТОПЕДСКЕ ОПЕРАЦИЈЕ И ПРОМЕНА КОАГУЛАЦИЈЕ КРВИ

Ортопедска операција је често узрочник дисбаланса поменутог хемостазног система, што може узроковати крварење или тромбозу [7]. Патогенеза коагулопатије је веома компликована. Јасан узрочник је тешко дефинисати, а сматра се и да зависи од неколико фактора: масивности саме хируршке интервенције, оштећења ткива, хеморагичног шока, аноксије, који активирају коагулантни систем, при чему се истовремено активира и фибринолитички систем. Поред хируршке интервенције, поремећај система хемостазе настаје и услед имобилности, инфекције, примене лекова [8, 9]. С друге стране, постоје и многи периоперациони фактори који ометају функционисање коагулантног система, а то су: хипотермија, метаболичка ацидоза, примена течности за надокнаду волумена. Насупрот томе, хиперкоагулантно стање је такође заступљено током

**Табела 1.** Тестови коагулације и индикација за њихову примену у ортопедској хирургији

**Table 1.** Coagulation tests and indications for their usage in orthopaedic surgery

Индикације Indications	Тестови Tests
Пре мале операције Before minor surgery	PT, aPTT, тромбоцити, време крварења PT, aPTT, platelets, bleeding time
Пре велике операције Before major surgery	PT, aPTT, TT, фибриноген и FDP, D-димер PT, aPTT, TT, fibrinogen and FDP, D-dimer
Тромбофилија, тромбоза Thrombophilia, thrombosis	TT, антиромбин, протеин C, протеин S, R-APC, D-димер TT, antithrombin, protein C, protein S, R-APC, D-dimer
ДИК и хиперфибринолиза DIC and hyperfibrinolysis	PT, TT, фибриноген и FDP, D-димер PT, TT, fibrinogen and FDP, D-dimer
Провера оралне антикоагулантне терапије Oral anticoagulation therapy monitoring	PT, INR PT, INR
Провера хепаринске терапије Heparin therapy monitoring	aPTT aPTT
Провера хепарина мале молекулске масе LMW heparin control	anti-Xa anti Xa

и после операције, а последица је ослобађања TF, чиме се покреће коагулантни систем, а мења се и функција фибринолитичког система. Многи урођени или стечени фактори доводе до настанка хиперкоагулабилног стања [10].

Како би се ортопедска интервенција успешно извела, веома је важно благовремено препознавање поремећаја система хемостазе. Неки клинички знаци могу да укажу на поремећаје система хемостазе: петехије, повећано периоперационо крварење, епистакса, метрорагија, локални хематоми, гастроинтестинално крварење, хематурија. Гушење, бол у грудима, убрзано дисање, убрзани рад срца, искашљавање крви, бол у ноzi, едеми изнад и испод колена су такође неки од знакова хиперкоагулабилног стања [11, 12, 13]. Лабораторијско испитивање пре операције, које укључује одређивање протромбинског времена (PT), активiranог тромбопластинског времена (aPTT), број тромбоцита и време крварења, као и широку лепезу биохемијских тестова (Табела 1), данас се сматра рутинским [11].

## КРВАРЕЊЕ У ПОСТОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДУ

Хемостаза, коју чине тромбоцити и коагулација крви, важан је одбрамбени систем против крварења. Успешно вођена ортопедска интервенција с успостављањем хемостазе (шав, термокаутер, фибрински лепак) уз примену метода за чување крви и одговарајућим збрињавањем коагулације крви смањује непотребан губитак крви и примену трансфузије [14]. Поремећаји једног фактора коагулације или више њих могу изазвати крварење удружено с хипокоагулабилношћу, односно хиперфибринолизом [15]. Стечени коагулопатски синдроми настају заједничким делова-

њем више фактора. Интензивно крварење доводи до хиповолемије, хемодинамске нестабилности, анемије и смањења протока крви у ткива, што повећава стопу морбидитета и морталитета након хируршког лечења [14, 15, 16].

Потрошна коагулопатија настаје услед прекомерне потрошње тромбоцита и фактора коагулације због крварења, хемодилуције и коагулације током операције. Одликује је појачана фибринолиза праћена продуженим *PT* и *aPTT*. Број тромбоцита и ниво фибриногена се значајно смањују, док се, на супрот томе, вредности *FDP* и *D*-димера повећавају. Такав процес не представља дисеминовану интраваскуларну коагулацију (ДИК), већ је реч о хипокоагулабилном стању [9, 11], које се назива „коагулопатија изазвана траумом”.

Дилуциона коагулопатија настаје као последица великог губитка крви и одговарајуће надокнаде циркулационог волумена кристалоидним и колоидним растворима. Уз то, неки колоидни раствори угрожавају коагулацију и инхибирају функцију тромбоцита [16].

Анемија доводи до инхибиције адхезије тромбоцита и продужава време крварења [16].

Хиперфибринолиза настаје одмах после тешке трауме, односно са започињањем хируршког поступка, и одржава се током прва 24 часа. Разлог за њено непрепознавање је неблаговремена примена одговарајућих лабораторијских тестова [16].

Хипотермија продужава *PT* и *aPTT*. Болесник у хипотермији има коагулопатију зато што су му функције тромбоцита и фактора коагулације угрожене. Наиме, сви фактори коагулације су серин-протеазе и њихово функционисање је отежано испод температуре од 37°C, што има за последицу успорену коагулацију. Хипотермија угрожава и стварање тромбина и крвног угрушка, а истовремено повећава лизирање угрушка, чиме доводи до коагулопатије и неконтролисаног крварења [16].

Ацидоза настаје због хипоперфузије и интензивног анаеробног метаболизма. Смањење *pH* вредности крви смањује активност протромбинског комплекса, а слично дејство има и на функцију тромбоцита [17].

Масивна трансфузија доводи до хипокалцемије, дилуције фактора коагулације, слабења функције тромбоцита и смањења *pH* вредности крви. Трансфузија деплазматисаних еритроцита не садржи тромбоците и факторе коагулације, тако да врло брзо изазива тромбоцитопенију и смањење нивоа фактора коагулације [14, 15, 16].

На систем хемостазе значајан утицај имају и лекови. Наиме, неки лекови, а пре свега они који садрже ацетилсалицилну киселину, инхибирају функцију тромбоцита. Обољења јетре, оштећење бубрега, диспротеинија и циркулишући инхибитори могу бити разлог крварења после операције [17]. Неадекватна исхрана и дуготрајна примена антибиотика пре хируршког лечења могу да изазову крварења услед недостатка витамина К. Ово има за последицу смањену синтезу фактора коагулације који зависе од овог витамина (*FVII*, *FIX*, *FX* и *FII*).

Бројни поремећаји хемостазе се јављају код особа с оболелом јетром. Они се односе на измењену примарну хемостазу (стварање тромбоцитног угрушка) и секундарну хемостазу (стварање фибриноског угрушка). Стога су смањени ниво фактора коагулације крви и квантитативне и квалитативне промене тромбоцита два главна разлога крварења код особа с обољењем јетре. Смањена синтеза урођених инхибитора коагулације (нпр. антитромбина) код ових болесника условљава појаву тромбозе. Заступљена је и хиперфибринолиза, било услед ослобађања *tPA* или недостатка њених инхибитора, што додатно представља узрок крварења код ових болесника после хируршког лечења [5].

Оштећење ткива, хипоксија и ацидоза, као пратеће појаве периоперационог, односно постоперационог тока, уз погоршање функционисања јетре додатно погоршавају крварење [16, 17].

ДИК је стечени синдром који се одликује неограниченом интраваскуларном активацијом коагулације која је изазвана разним узрочницима. Покретачки механизам углавном настаје због ослобађања *TF*, деловања ендотоксина или повећане експресије *TF* на површини моноцита и ендотелних ћелија под дејством фактора тумора некрозе (*TNF*) или интерлеукина 1 (*IL-1*), уз истовремено смањење антитромботичке заштите. После ране тромботичне фазе следе фаза потрошне коагулопатије и секундарна фибринолиза, што доприноси настанку крварења различите јачине [18]. Обољење такође одликују стварање малих тромбова и појава емболија у микроциркулацији скоро свих органа. Како је клиничка слика прилично драматична, захтева брзо постављање дијагнозе на основу једноставних, брзих и специфичних лабораторијских тестова. Одређивање концентрације *FDP* даје значајну информацију о интензитету фибринолизе и фибриногенолизе. Међутим, данас се све више користи ниво *D*-димера као тест у дијагностиковању ДИК. *PT* је продужено у умереном и тешком ДИК. *PT* је од користи за процену смањења коагулационих фактора и у праћењу учинка примењене терапије. Вредности *aPTT* су такође продужене. Код ДИК постоји значајно смањење нивоа фибриногена, већине фактора коагулације (*FVII*, *FX*, *FV* и *FII*), броја тромбоцита, као и природних инхибитора коагулације крви антитромбина и протеина С. Такође, снижене су вредности плазминогена и  $\alpha$ 2-антиплазмина, што упућује на присуство хиперфибринолизе. Фибринопептид А, фибрин мономер, протромбин фрагмент *F 1+2* и комплекс тромбин-антитромбин су сензитивни и специфични показатељи активације коагулације и повишени су код ДИК [18].

Од урођених поремећаја, који су чести узрочници крварења приликом операције, треба поменути Фон Вилебрандово обољење, које изазива смањену адхезију, односно агрегацију тромбоцита и хемофилија (хемофилија А = *FVIII:C* дефицијенција, хемофилија Б = *FIX* дефицијенција). Локално запаљење и локална хиперфибринолиза су неки од узрочника крварења (Табела 2).

**Табела 2.** Стечени узрочници крварења у ортопедској хирургији  
**Table 2.** Acquired haemorrhage causes in orthopaedic surgery

Дилуција и губитак крви Dilution and blood loss	
Смањена синтеза услед Synthesis reduction as a result of	оштећења јетре liver damage недостатка витамина К vitamin K deficiency
Повећана потрошња услед Increased consumption as a result of	великих рана major wound presence дисеминоване интраваскуларне коагулације disseminated intravascular coagulation хиперфибринолизе hyperfibrinolysis имуне тромбоцитопеније immune thrombocytopenia
Изазвани лековима Drug induced	Антикоагуланси (хепарин, кумарол и др.) Anticoagulants (heparin, cumarol, and etc.) Тромбоцитопенија изазвана хепарином Heparin-induced thrombocytopenia Нестероидни антиинфламаторни лекови Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Хипотермија Hypothermia	
Васкуларни поремећаји Vascular disorders	Отворени крвни суд Open blood vessel
	Локално запаљење Local inflammation
	Метаболички поремећаји (дијабетес мелитус, атеросклероза, уремија) Metabolic disorder (diabetes mellitus, atherosclerosis, uraemia)

## ВЕНСКИ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ У ОРТОПЕДСКОЈ ХИРУРГИЈИ

Повреда ткива изазвана ортопедском хируршком процедуром подстиче тромбоците да ослобађају *ADP*, који олакшава њихову агрегацију, те на тај начин започињу процес хемостазе. Периоперациона, односно постоперациона хиперкоагулабилност настаје услед ослобођеног *TF*, који изазива хиперактивност фактора коагулације, а крајњи исход је повећано стварање тромбина. Истовремено се јавља смањење природних инхибитора коагулације (услед протеолитичке декарбоксилације протеина *C* и протеина *S*, њихове повећане потрошње, и то углавном протеина *C*, смањења слободног протеина *S* и др.), као и смањење функције фибринолитичког система (услед повећања нивоа *PAI-1*).

Венски тромбоемболизам прати хируршке интервенције, посебно ортопедске, а инциденција за настанак је у распону од 45% до 70%. Код ортопедске интервенције постоје сви елементи *Virchow* тријаде (венска стаза, хиперкоагулабилност и оштећење ендотелијума) и представљају ризик за настанак венске тромбозе. Познато је да постоје различите ортопедскохируршке интервенције, као и групе болесника са значајно већим ризиком за настанак тромбозе вена [19]. Почетна лабораторијска дијагностика укључује: а) одређивање комплетне крвне слике уз могућност откривања полицитемије, есенцијалне тромбоцитомије и хипервискозитета, што се потврђује повећаним хематокритом, повећаним бројем тромбоцита или еритроцитозом; б) одређивање *PT*; в) одређивање *aPTT*, чије продужење може да укаже на постојање лупус антикоагулантних антитела или недостатак *FXII*;

и г) одређивање тромбинског времена, чије скраћење, односно продужење указује на дисфибриногенимију.

Да би се спречио настанак тромбоемболијских периоперационих, односно постоперационих компликација, потребно је проценити степен ризика за њихов настанак (Табела 3) [21].

Ортопедска операција изазива реакцију акутне фазе као одговор на повреду, односно запаљење [21]. Физиолошки, реакција акутне фазе има улогу у оздрављењу оштећеног ткива у трауми (операцији). С друге стране, повећање нивоа фибриногена повећава вискозитет крви, чиме се повећава ризик од развоја тромбозе. Такође, у склопу реакције акутне фазе бележи се и повећање концентрације *FVIII*, који прелази у прокоагулантни *FVIIIa*, који *in vivo* показује компетицију са *FVa* за везивање за комплекс активираниг протеина *C* (*APC*) и протеина *S*. Последица ове компетиције је настанак стечене резистенције на активирани протеин *C* (*APC-R*), чиме се смањује антиромбински потенцијал протеина *C* [21, 22]. Постојање урођених и стечених тромбоемболијских поремећаја повећава ризик за настанак тромбозе вена у ортопедској хирургији.

Антиромбин припада групи природних инхибитора коагулације крви. Он инхибира тромбин, *FXa* и

**Табела 3.** Фактори ризика одговорни за настанак тромбозе  
**Table 3.** Risk factors for the onset of thrombosis

Клинички фактори ризика Clinical risk factors	Историја тромбоемболизма (лична и породична) History of thromboembolism (personal and family)
	Старост преко 40 година Age over 40 years
	Гојазност Obesity
	Продужена имобилизација Prolonged immobilization
	Дехидратација Dehydration
	Обољења јетре и срца Liver and heart diseases
	Нефротски синдром Nephrotic syndrome
Лекови Medication	Шок Shock
	Трудноћа и пуерперијум Pregnancy and puerperium
	Преломи карлице, бутне кости, потколенице Fractures of pelvis, femur, lower leg
Урођене тромбофилије Congenital thrombophilias	Орални контрацептиви Oral contraceptives
	Хормонска супституциона терапија Hormonal replacement therapy
	Недостаци антиромбина, протеина <i>C</i> , протеина <i>S</i> Deficiency of antithrombin, protein C, protein S
	<i>R-APC</i> Хиперхомоцистеинија Hyperhomocystinaemia
Стечене тромбофилије Acquired thrombophilias	Протромбин 20210 Prothrombin 20210
	Фактор V Лайден Factor V Leiden
	Антикардиолипинска антитела Anticardiolipin antibodies
	Лупус антикоагуланс Lupus anticoagulant
	<i>β2GP-1</i> Повећање фактора <i>VIII</i> Factor VIII increase

друге активирани факторе коагулације (*FIXa*, *FXa*, *FXIa*, *FXIIa*, каликреин). Концентрација комплекса тромбин-антитромбин (*TAT*) зависи од стварања тромбина, па се користи као показатељ хиперкоагулабилног стања. Активност тромбина се значајно повећава у интеракцији са гликозаминогликанима, хепарин-сулфатом и хепарином. У одсуству хепарина инхибиција тромбина под дејством антитромбина је релативно спора. У реакцији хепарин-антитромбин настала конформациона промена на реакционој страни антитромбина убрзава инактивацију тромбина до четири хиљаде пута. Недостатак антитромбина може бити урођен или стечен. Стечена смањена активност антитромбина се јавља код обољења јетре када остаје његова синтеза, код нефротског синдрома када је повећан његов губитак урином, код примене оралних контрацептивних средстава и хормонске супституционе терапије услед истовременог повећања прокоагулантних фактора (*FV*, *FVII*, *FX*, *FXII*) и смањења инхибитора коагулације (протеина *C*, протеина *S*, антитромбина) [10, 22].

Протеин *C* се активира тромбином у присуству јона калцијума. Реакцију значајно убрзава тромбомодулин, интегрални мембрански гликопротеин на површини ендотелних ћелија. Тромбомодулин ствара комплекс с тромбином, чиме тромбин губи своју прокоагулантну, а стиче антикоагулантну функцију. Комплекс тромбин-тромбомодулин катализује реакцију активације протеина *C* у којој долази до протеолизе проензима и одвајања активационог пептида. Активацију стимулише ендотелни рецептор протеина *C* (*EPCR*), који служи као место везивања проензима протеина *C*. *APC* се ослобађа из комплекса са *EPCR* и у присуству протеина *S* зависног од витамина *K* хидролизује *FVa* и *FVIIIa*, везане за мембранске фосфолипиде. На овај начин инхибира се активност кључних комплекса коагулације у којима они учествују као кофактори, док тромбин активацијом протеина *C* кочи сопствено стварање (Слика 2).

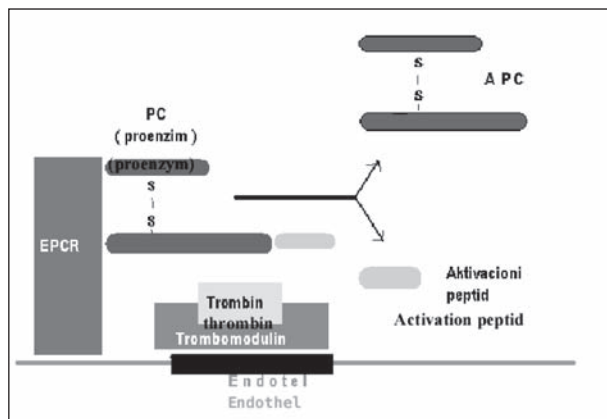
Код особа с мутацијом *FV* (*factor V Leiden*) постоји резистенција на инхибицију протеином *C*. *APC-R*

може бити урођена или стечена. Извесна патофизиолошка стања организма имају утицаја на функционисање система протеина *C*. Реакције акутне фазе и запаљења повезане су с ослабљеном функцијом система протеина *C*. Такође, примена оралних контрацептивних лекова и хормонске супституционе терапије може бити разлог стечене *APC-R*. Недостатак протеина *S* може такође да буде урођен и стечен. Нормално, око 60% протеина *S* је везано за *C4b*-везујући протеин (*C4b-BP*). Током реакције акутне фазе повећава се ниво *C4b-BP*, што се одражава на смањење слободног нивоа протеина *S*. На тај начин се објашњава смањење нивоа овога протеина током операције [10, 23].

Лупус антикоагулантна антитела (*LA*) су стечени узрочници настанка венског тромбоемболизма. Учинак *LA* се састоји од његове интерференције са системом протеина *C*. Стечено смањење овога система је највероватније изазвано везивањем *LA* за комплексе фосфолипида и протеина. Ово везивање ремети активацију система протеина *C* тромбомодулин-тромбин комплексом и у конкуренцији је са комплексом *APC* и протеина *S* у стварању прокоагулантних површина које су неопходне за инактивацију прокоагулантних комплекса [1, 2]. *LA* такође смањује ниво протеина *C*, протеина *S* и тромбомодулина, јер смањују њихову експресију на површини ендотелних ћелија [10, 23]. Нека клиничка истраживања указују на стечену дисфункцију тромбомодулина код болесника са *LA*.

У факторе ризика за настанак тромбоза убрајају се и старији узраст, гојазност и траума, посебно преломи доњих екстремитета и кука. Примена оралних контрацептивних лекова и хормонске супституционе терапије такође представља ризик за настанак тромбозе вена [25, 26]. Код многих болесника заступљено је више фактора ризика, тако да је ефекат кумулативан [27, 28, 29]. На настанак дубоке венске тромбозе (*ДВТ*) утичу врста хируршке процедуре, техника извођења и њено трајање, имобилизација након операције и врста примењене анестезије [30].

Дијагноза *ДВТ* и емболије плућа постављена само на основу клиничких знакова је прилично несигурна, а примена разних метода, у које се убраја и пулмонална ангиографија, златни стандард у дијагностиковању поменутих обољења, исувише је инвазивна. Због тога не треба да чуди предлог Роуботама (*Rowbotham*) и сарадника да се за искључење *ДВТ* и емболије плућа (негативни предиктор) користи одређивање *D*-димера. Наиме, *D*-димер је најмањи *FDP* и представља специфични производ деградације фибрина. Од 1972. године *D*-димер је прихваћен као показатељ тромбозе, а његова концентрација је повећана код *ДВТ* и емболије плућа и до стотину пута. Он је неспецифичан показатељ тромбозе, јер се његове позитивне вредности јављају и код повреда, малигну стања, упала, болести јетре и бубрега, после хируршких захвата, тромболитичке терапије и сепсе. Отуда се одређивање *D*-димера користи за искључење постојања тромбоемболијских поремећаја, чиме се избегава непотребно излагање болесника инвазивним тестовима и антикоагулантној терапији.



Слика 2. Активација протеина *C*  
Figure 2. Protein C activation

*PC* – протеин *C*; *APC* – активирани протеин *C*;  
*EPCR* – ендотелни рецептор протеина *C*  
*PC* – protein C; *APC* – activated protein C;  
*EPCR* – endothelial protein C receptor

## ZAKЉUČAK

Ortopedске хируршке интервенције су често праћене компликацијама система хемостазе које се испољавају крварењем или тромбозом. Да би се избегао последични значајни степен морбидитета и морталитета, потребно је благовремено дијагностиковање поремећаја система хемостазе. Многи лабораторијски тестови се користе у дијагностиковању тих поремећаја и праћењу учинка лечења. Препознавање фактора ризика код болесника чини основу за примену одговарајуће профилаксе. Наиме, неопходно је прихватити чињеницу да ортопедскохируршка процедура доводи до пореме-

ћаја хемостазе и препознати болеснике код којих постоји ризик од настанка поремећаја система хемостазе. Препознавање се врши пажљивом обрадом личне и породичне историје болесника, те клиничким и лабораторијским испитивањем, чак и онда када су налази основних (скрининг) лабораторијских тестова у границама референтног опсега.

Уз уважавање свих фактора који су могући узрочници настанка поремећаја хемостазе у ортопедској хирургији, аутори сматрају да је пре и после операције важно извести одговарајућу лабораторијску дијагностику ради смањења хоспитализације, одлагања рехабилитације и смањења морбидитета и морталитета болесника.

## LITERATURA

- Dunjić R. Dijagnostika u ortopediji. In: Vukašinić Z, et al. Opšta ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 2002. p.63-84.
- Baščarević Z, Dunjić R. Dijagnoza u dečjoj ortopediji. In: Vukašinić Z, et al. Dečja ortopedija. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“; 1999. p.19-35.
- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2004; 93(2):275-87.
- Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000; 355:1627-32.
- Hoffman M. Remodeling the coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*. 2003; 16:17-20.
- Ivanović JZ. Molekularne osnove koagulacije krvi. In: Dopsaj V, Ivanović Z, Marisavljević D, Mitić G, Terzić B, Matic G. Antikoagulantna terapija. Beograd: DTA Trade; 2005. p.9-33.
- Mahdy AM, Webster N. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth*. 2004; 93(6):842-58.
- Dunjić R. Značaj proteina akutne faze za rano otkrivanje i praćenje toka infekcija posle velikih ortopedskih intervencija [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
- Dunjić R, Stevanović HL. Dijagnostički značaj C-reaktivnog proteina i brzine sedimentacije eritrocita posle hirurških intervencija. *Acta Orthop Jugosl*. 1997; 28:113-6.
- Dunjić R. Urođeni nedostatak prirodnih inhibitora koagulacije krvi udruženi sa ponovljenim gubicima trudnoće [doktorska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
- Dunjić R, Vukašinić Z. Laboratorijska dijagnostika u ortopedskoj hirurgiji. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):199-204.
- Koh MB, Hunt JB. The management of perioperative bleeding. *Blood Reviews*. 2003; 17:179-85.
- McKenna R. Abnormal coagulation in postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am*. 2001; 85(5):1277-310.
- Spahn RD, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth*. 2005; 95(2):130-9.
- Barak M, Rudin M, Vofsi O. Fluid administration during abdominal surgery influences on coagulation in the postoperative period. *Curr Surg*. 2004; 61:459-62.
- Francis CW, Kaplan KL. Haematologic problems in the surgical patients: bleeding and thrombosis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatti SJ, Furie B, Cohen HJ, editors. *Haematology basic principles and practice*. London: Churchill Livingstone; 2000. p.2381-91.
- Martinovitz U, Kenet G, Segal E, Anderson E, Wheeler HB, Oster G. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma*. 2001; 51(3):431-9.
- Elezović I. Diseminovana intravaskularna koagulacija u novom milenijumu. *Bilt Hematol*. 2005; 33(1-2):25-9.
- William HG, Karen IC, Richard MJ, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994; 331:1601-6.
- Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost*. 1997; 77:267-9.
- Dunjić R, Stevanović LH, Vukašinić Z, Slavković S, Stevanović M. Značaj C-reaktivnog proteina u otkrivanju infekcija. *Deč Pulm*. 1998; 6:1-2.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(Suppl I):9-16.
- Dunjić R, Vukašinić Z, Stevanović HL, Slavković S, Čobeljić G, Nedeljković J. Value of C-reactive protein in detecting infections after orthopaedic surgery. *Orthop Trauma*. 1998; 34:73-6.
- Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Letters*. 2005; 579:3310-6.
- Tasic L, Dunjić R, Vasiljević M, Lekić D, Perišić Z, Djinić M. Effects of continuous combined HRT and tibolon on hemostasis parameters in postmenopausal women. Reprint Human Reproduction, 12<sup>th</sup> World Congress, Venice, 2005; p.687-690.
- Planes A, Vochelle N. Risk of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement; double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*. 1996; 348:224-8.
- Blanchard J, Meuwly J, Leeyvraz PF. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg*. 1999; 81(4):654-8.
- Caprini JA, Motykie GD. Matching risk with treatment strategies in deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol*. 1999; 10(Suppl):S37-43.
- Clifford WC. Evidence-based guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2007; 30:129-43.
- White RH, Romano PS, Zhou H. Incidence and time course of thromboembolic outcome following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1525-31.

## Haemostatic Disorders in Orthopaedic Surgery: Laboratory Diagnosis

Radica Dunjić<sup>1</sup>, Ivo Elezović<sup>2,3</sup>, Zoran Vukašinović<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>Institute of Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Coagulative disorders may result from a breakdown in the balance between coagulation and fibrinolysis. It is important to assess relative physiological states of coagulation and fibrinolysis related to operation. An ideal outcome in orthopaedic surgical procedures is the achievement of adequate haemostasis without excessive bleeding despite transection of numerous blood vessels, a necessary part of any surgical procedure. Meticulous attention to secure intraoperative haemostasis is a surgeon's responsibility. The postoperative haemostatic

response to injury must also lead to a hypercoagulable state and thrombosis because it is also accompanied by stasis and vessel injury, fulfilling Virchow's triad. For discussion of prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease and orthopaedic surgical bleeding, the reader is referred to other articles. This paper discusses selected conditions leading to postoperative bleeding and thrombosis after orthopaedic surgery as well as laboratory diagnosis.

**Key words:** orthopaedic surgery; thromboembolic disease; surgical bleeding; laboratory diagnosis

---

**Radica DUNJIĆ**

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Višegradska 26, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 3585 681; Email: nikoladunjic@eunet.rs