

Όνομα Υποψήφιου Διδάκτορα: Αθανασάκη Φλωρεντία

Τριμελής Επιτροπή:

1. Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου Καθηγήτρια Παθολογίας Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ.

2. Κοντοπίδου Φλώρα Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ.

3. Χατζηγιάννη Αιμιλία Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας-Κλινικής Μικροβιολογίας Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ.

Περίληψη Πρωτοκόλλου Διατριβής:

Τίτλος Ο ρόλος των εξωδοελαστικών μεθόδων και του αγκριγκόμετρου για την αξιολόγηση των διαταραχών της αιμόστασης λόγω βακτηριακής λοίμωξης στον κιρρωτικό ασθενή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αιμόσταση και οι διαταραχές της συνιστούν ένα ερευνητικό πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και το ήπαρ αναδεικνύεται ως ένα σημαντικό κέντρο σύνθεσης για πολλούς παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης. Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από διαταραχές της σύνθεσης των παραγόντων που συμμετέχουν στην πρωτοπαθή αλλά και στην δευτεροπαθή αιμόσταση, ενώ θεωρείται μια κατάσταση κατά την οποία διατηρείται η εύθραυστη ισορροπία μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης (rebalanced hemostasis). Στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος και σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη ή σήψη παρατηρούνται διαταραχές στην ισορροπία της αιμόστασης με εικόνα είτε αιμορραγικής είτε θρομβωτικής διάθεσης ή ακόμη και μικτού φαινότυπου. Ειδικότερα, παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα των παραγόντων FV, FVII, FIX, FX, FXI και προθρομβίνης, καθώς και αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα FVIII σε κιρρωτικούς ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη. Επιπρόσθετα, η σοβαρότητα της μικροβιαμίας μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων στον κιρρωτικό ασθενή.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τη διερεύνηση των παραμέτρων της αιμόστασης που συχνά διαταράσσονται κατά τη διάρκεια μιας βακτηριακής λοίμωξης σε κιρρωτικούς ασθενείς. Η πρώτη ομάδα θα αποτελείται από 100 διαδοχικούς ασθενείς που πάσχουν από μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος και έχουν τεκμηριωμένη βακτηριακή λοίμωξη και η δεύτερη ομάδα θα αποτελείται από 40 διαδοχικούς ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σε σταθερή κατάσταση, οι οποίοι θα λειτουργήσουν ως ομάδα ελέγχου.

Θα ενταχθούν ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος διαγνωσμένη μέσω λήψης ατομικού ιστορικού, κλινικής εξέτασης, απεικονιστικών, ενδοσκοπικών ή/και εργαστηριακών εξετάσεων. Η διάγνωση της βακτηριακής λοίμωξης θα γίνει με βάση τις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες.

Η βαρύτητα της κίρρωσης θα αξιολογηθεί σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Child-Pugh και MELD, ενώ η οξεία κατάσταση των ασθενών θα ταξινομηθεί με βάση τους ορισμούς και την βαρύτητα της Οξείας επί Χρονίας Ηπατικής Ανεπάρκειας και της Οξείας Ρήξης της Αντιρρόπησης.

Ειδικότερα, θα μετρηθούν τα χαρακτηριστικά του θρόμβου (έναρξη, σχηματισμός, ταχύτητα, σκληρότητα, ινωδόλυση) με την θρομβοελαστογραφία (TEG) και την αγκριγκομετρία καθώς και η κινητική του θρόμβου, πραγματοποιώντας διαδοχικές μετρήσεις των παραμέτρων της κατά την διάρκεια των βακτηριακών λοιμώξεων. Παράλληλα θα μετρηθούν τα επίπεδα των προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων στην πορεία της λοίμωξης. Ακολούθως, θα πραγματοποιηθεί καταγραφή των κλινικών εκδηλώσεων των ασθενών όσον αφορά την αιμορραγική διάθεση και τα επεισόδια αιμορραγίας αλλά και τα πιθανά επεισόδια υπερπηκτικότητας. Επίσης θα καταγραφούν οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του αλλά και οι αντιπηκτικοί ή οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες που θα χορηγηθούν.

Επίσης, θα μελετηθεί αν αυτές οι διαταραχές του θρόμβου κατά τη διάρκεια βακτηριακών λοιμώξεων συσχετίζονται με την βαρύτητα της κλινικής κατάστασης (MELD, CHILD scores) αλλά και την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών σε διάφορα χρονικά διαστήματα (30, 90 ημέρες και 6 μήνες).

Συμπερασματικά, η διερεύνηση και κατανόηση των διαταραχών της αιμόστασης στην κίρρωση που παρουσιάζονται σε βακτηριακές λοιμώξεις θα συντελέσει στη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης και στην ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών.

PhD Candidate Name: Athanasaki Florentia

Three Supervisor Committee:

- 1) Dr. Alexandra Alexopoulou, MD, PhD, Professor of Medicine, Athens Medical School, National & Kapodistrian University of Athens.
- 2) Dr. Flora Kontopidou, Professor of Hematology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokratio General Hospital.
- 3) Dr. Emilia Hatzigianni, Professor of Pathology-Clinical Microbiology, Laboratory B, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokratio General Hospital.

PhD Thesis:

The pattern and role of clot kinetics assessed by thromboelastography and aggregometry during bacterial infection in patients with cirrhosis.

Summary of PhD protocol

Introduction: Cirrhosis is characterized by significant alterations in both procoagulant and anticoagulant factors. These anticoagulant alterations are evidenced in liver cirrhosis as anticoagulant proteins are decreased, factors favouring platelet adhesion and clot formation are increased and ADAMTS-13 levels are decreased, leading to enhanced procoagulant activity. This rebalance can be disrupted in End-Stage Liver Disease (ESLD), especially when an infection triggers a severe decompensation event. To gain a deeper understanding of the complex hemostatic changes in cirrhotic patients, viscoelastic tests are employed.

Objective: This study aims to investigate the evolving pattern of thromboelastography and aggregometry parameters, focusing on clot kinetics, throughout the course of bacterial infections in cirrhotic patients. Additionally, we seek to explore whether serial thromboelastography (TEG) measurements can help identify individuals at a high risk of complications, acute or chronic liver failure, and mortality.

Methods: We will recruit two groups of patients with decompensated cirrhosis. The first group will consist of 100 consecutive patients with documented bacterial infections, while the second group will comprise 40 consecutive patients without infection or acute events, serving as the control group.

At various time points, including baseline, 48 hours, and 7 days post-baseline or upon resolution of the infection, we will measure TEG and aggregometry variables, as well as conduct conventional coagulation tests and assess procoagulant and anticoagulant factors. During infection, we will meticulously record minor and major bleeding episodes, the quantity of transfusions of blood or blood components, administration of coagulation factors, and the use of anti-fibrinolytic drugs. These observations will be correlated with the evolving pattern of hemostasis.

We will evaluate changes in clot formation, clot firmness, fibrinolysis, and platelet aggregation during the course of the infection. We will explore the association of clot formation and kinetics with severity of liver disease as assessed by Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Child-Pugh scores, as well as the presence of acute-on-chronic liver failure.

Furthermore, we will assess patient survival at different intervals (30 days, 90 days, and 6 months) to determine the relationship between clot kinetics during infection and patient prognosis.

In summary, this project aims to shed light on the impact of bacterial infections on hemostasis in cirrhotic patients by examining changes in clot characteristics, bleeding episodes, and transfusion requirements throughout the infection.