

# Trombofilija - sklonost za nastanak tromboze

---

Nežić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:857890>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Nežić**

**Trombofilija – sklonost za nastanak  
tromboze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika u trajnom zvanju, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **Popis kratica korištenih u radu**

**APC** – aktivirani protein C

**APS** – antifosfolipidni sindrom (eng. antiphospholipid syndrome)

**aPTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**CHC** – kombinirana hormonska kontracepcija (eng. combined hormonal contraceptive)

**DVT** – duboka venska tromboza

**ET** – esencijalna trombocitemija

**FVL** – faktor V Leiden

**GPI** – glikozil-fosfatidilinozitol

**HbS** – hemoglobin S (eng. sickle hemoglobin)

**Hcy** – homocistein (eng. homocysteine)

**MPN** – mijeloproliferativne neoplazme

**PCR** – lančana reakcija polimerazom

**PMF** – primarna mijelofibroza

**PNH** – paroksizmalna noćna hemoglobinurija

**PE** – plućna embolija

**PV** – protrombinsko vrijeme

**TLR** – receptor sličan Toll-u (eng. Toll-like receptor)

**VTE** – venska tromboembolija

**vWF** – von Willebrandov faktor

# SADRŽAJ

## SAŽETAK SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Koagulacijska kaskada.....	2
2.1 Faktori koagulacije najčešće povezani s nasljednim trombofilijama .....	3
2.2 Faktori koagulacije opisani u rijetkim nasljednim trombofilijama.....	4
2.3 Inhibitori koagulacije opisani u nasljednim trombofilijama .....	5
3. Nasljedne trombofilije s pojačanim prokoagulatnim djelovanjem .....	6
3.1. Faktor V Leiden .....	6
3.2 Mutacija gena za protrombin FII20210A .....	8
4. Nasljedne trombofilije sa smanjenim antikoagulantnim djelovanjem.....	9
4.1 Nedostatak antitrombina .....	9
4.2 Nedostatak proteina C .....	10
4.3 Nedostatak proteina S .....	11
4.4 Rijetke nasljedne trombofilije .....	12
5. Stečene trombofilije.....	14
5.1 Antifosfolipidni sindrom i druge autoimunosne bolesti.....	14
5.2 Mijeloproliferativne neoplazme i tromboza .....	16
5.3. Trudnoća i povećana sklonost nastanku tromboze .....	17
5.4 Oralni kontraceptivi, hormonska nadomjesna terapija i tromboza .....	18
5.5 Nefrotski sindrom.....	20
6. Neke hematološke bolesti s povećanom sklonosti za trombozu .....	21
7. Drugi stečeni protrombogeni rizici .....	24
8. Dijagnostika trombofilija i klinički značaj testiranja.....	25
9. Zaključak.....	27
10. Zahvale .....	28
11. Literatura.....	29
12. Životopis .....	34

## **SAŽETAK**

### **Trombofilija – sklonost za nastanak tromboze**

Petra Nežić

Trombofilija je stanje povećane sklonosti za nastanak krvnih ugrušaka. Trombofilije se dijele na nasljedne i stečene. Nasljedna trombofilija najčešće nastaje zbog pojačane aktivnosti faktora zgrušavanja ili zbog smanjene aktivnosti inhibitora sustava zgrušavanja krvi. U nasljedne trombofilije s povišenom aktivnosti faktora koagulacije pripadaju mutacija faktor V Leiden (FVL) te mutacija gena za protrombin (FII20210A). U nasljedne trombofilije nastale zbog smanjene razine ili gubitka aktivnosti inhibitora koagulacije pripadaju nedostaci antitrombina, proteina C i proteina S. Stečene trombofilije nastaju zbog stanja u kojem je prisutna hiperkoagulabilnost, te se u njih ubrajaju brojne bolesti i stanja (antifosfolipidni sindrom, druge autoimunosne bolesti, maligne bolesti, debljina, trudnoća). Čimbenici koji dodatno doprinose hiperkoagulabilnosti su pušenje, starija životna dob te uzimanje nekih lijekova. Proces koji dovodi do stvaranja tromboze (Virchovljev trijas) obuhvaća ozljedu endotela krvne žile, stazu krvi i hiperkoagulabilnost. Trombofilija je jedna od sastavnica koje uvećavaju rizik za nastanak tromboze. U ovom radu opisat će se najčešće trombofilije, te smisao testiranja na trombofiliju u određenim indikacijama, kako bi se spriječile tromboembolijske komplikacije i uvela ili promijenila odgovarajuća terapija.

**Ključne riječi:** tromboza, trombofilija, mutacija, faktori koagulacije, hiperkoagulabilnost

## **SUMMARY**

### **Thrombophilia – tendency for developing thrombosis**

Petra Nežić

Thrombophilia is a state of increased tendency for the formation of blood clots. Thrombophilias are divided into hereditary and acquired. Hereditary thrombophilia is most often caused by increased activity of clotting factors or decreased activity of the blood clotting system. Factor V Leiden (FVL) mutation and mutation of the gene of prothrombin (FII20210A) belong to hereditary thrombophilias with increased coagulation factor activity. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S belong to hereditary thrombophilias caused by reduced level or loss of coagulation inhibitors activity. Acquired thrombophilias are caused by conditions in which hypercoagulability is present, and they include various diseases and conditions (antiphospholipid syndrome, other autoimmune diseases, malignant diseases, obesity, pregnancy). Factors that contribute to hypercoagulability are smoking, older age and taking certain medications. The process which leads to the development of thrombosis (Virchow's triad) includes injury to the endothelium of the blood vessel, blood stasis and hypercoagulability. Thrombophilia is one of the components that increase the risk of thrombosis. In this work, the most common thrombophilias will be described, and the reason of testing for thrombophilia in certain indications in order to prevent thromboembolic complications, and to start or change appropriate therapy.

**Keywords:** thrombosis, thrombophilia, mutation, clotting factors, hypercoagulability

## 1.Uvod

Trombofilija je po definiciji sklonost ili predispozicija za nastanak tromboze (1-3). Načelno, trombofilija uključuje svaki nasljedni ili stečeni poremećaj s povećanom tendencijom za nastanak tromboze (3). Trombofilija nije bolest sama po sebi, i zapravo većina osoba s trombofilijom ne razvije trombozu, te stoga trombofiliju treba razmatrati u sklopu ostalih rizičnih čimbenika za razvoj tromboze (1,2).

U ovom radu opisat će se najčešće nasljedne i stečene trombofilije, te klinički smisao testiranja na trombofiliju, kako bi se spriječile tromboembolijske komplikacije i uvela ili promijenila odgovarajuća terapija.



## 2. Koagulacijska kaskada

Koagulacijski put sastoji se od niza reakcija koje završavaju stvaranjem fibrina, te od povratnog djelovanja različitih inhibitora faktora zgrušavanja kojima se regulira stvaranje krvnog ugruška. Klasično se *in vitro* dijeli na unutrašnji, vanjski i zajednički put koagulacije.

### Unutrašnji put

Unutrašnji put koagulacije započinje kontaktom prekalikreina i kininogena visoke molekularne težine s faktorom XII, a pokretanje omogućuje i kontakt s negativno nabijenim molekulama (anionski fosfolipidi, RNA, DNA) (4). Aktivirani faktor XII započinje koagulacijsku kaskadu unutrašnjeg puta, aktivacijom faktora XI, koji zatim u svom aktiviranom obliku omogućuje aktivaciju faktora IX i pretvorbu u faktor IXa, koji ostvaruje pretvorbu faktora X u aktivirani oblik (5).

### Vanjski put

Vanjski put započinje otpuštanjem tkivnog faktora što nastaje nakon ozljede krvne žile, slijedi aktivacija faktora VII, koji zajedno s tkivnim faktorom sudjeluje u aktivaciji faktora X (5).

### Zajednički put

Zajednički put pokreće aktivacija faktora X. Kompleks tenaze ostvaruje tu reakciju, a ima dva oblika, ekstrinzički i intrinzički. Ekstrinzički čini faktor VIIa, tkivni faktor i ionski kalcij, a intrinzički čini faktor VIIIa, faktor IXa, fosfolipidi i ionski kalcij. Nakon aktivacije faktora X, vrši se pretvorba protrombina u trombin uz djelovanje faktora V. Aktivirani faktor II (trombin) nastavlja koagulacijski put pretvorbom fibrinogena u fibrin, a fibrinski dijelovi se zatim udružuju uz prisutnost faktora XIII koji doprinosi stvaranju fibrinske mrežice (5).

## **2.1 Faktori koagulacije najčešće povezani s nasljednim trombofilijama**

### **Protrombin (faktor II)**

Protrombin se sintetizira u jetri te cirkulira u krvnoj plazmi kao jednolančani protein. Koncentracija protrombina u plazmi iznosi  $1.4\mu\text{M}$ , a poluvijek oko 60 sati. Kompleks protrombinaze, koji čini faktor Va, faktor Xa, kalcij i anionski fosfolipidi, vrši proteolitičku aktivaciju protrombina u trombin. Trombin (faktor IIa) dvolančana je proteaza. Laki lanac trombina kovalentno je povezan s katalitičkim, teškim lancem. Prokoagulantne funkcije trombina su poticanje stvaranja fibrinskog ugruška, pokretanje važnih koagulacijskih puteva aktivacijom faktora II, VIII, XI i XIII te inhibicija fibrinolize. Antikoagulantno djelovanje trombina ostvaruje se kompleksom trombomodulin-trombin koji uzrokuje proteolitičku aktivaciju proteina C (4).

### **Faktor V**

Faktor V veliki je peptid koji se sintetizira u jetri, a u plazmi se nalazi u koncentraciji od  $20\text{nM}$ . Njegov poluvijek iznosi od 12 do 36 sati. Oko 20% ukupnog faktora V pohranjeno je u  $\alpha$ -granulama trombocita. Trombocitni faktor V tijekom aktivacije može doseći lokalne koncentracije koje su 100 puta veće od plazmatske koncentracije faktora V. Aktivaciju faktora V omogućuje faktor Xa i trombin. Faktor Va sastoji se od teškog i lakog lanca, povezanih kalcijevim ionima. Faktor Va neenzimski je kofaktor u kompleksu protrombinaze (4).

## **2.2 Faktori koagulacije opisani u rijetkim nasljednim trombofilijama**

### **Fibrinogen**

Fibrinogen se sintetizira u jetri, a njegova plazmatska koncentracija iznosi približno 7,4  $\mu$ M. Poluvijek fibrinogena u plazmi je 3 do 5 dana, a nalazi se i unutar  $\alpha$ -granula trombocita. Trombin se veže na središnju domenu fibrinogena i proteolitički otpušta dva fibrinopeptida A i dva fibrinopeptida B iz svake molekule fibrinogena, što uzrokuje izlaganje komplementarnih veznih mjesta te početnog stvaranja tanjih vlakana koja se skupljaju u deblja i tvore mrežu. Fibrinogen je podložan modifikacijama aminokiselina na raznim mjestima, a neke od tih varijanti fibrinogena, poput alternativno spojenog  $\gamma$ -lanca povezana je s rizikom od venske tromboze (4).

### **Faktor VIII**

Primarni izvor faktora VIII je jetra. Zreli, inaktivni oblik faktora VIII u plazmi cirkulira u kompleksu sa von Willebrandovim faktorom (vWF), koncentracije oko 0,7 nM i poluvijeka 8 do 12 sati. Stvaranje kompleksa s vWF štiti faktor VIII od proteolitičke razgradnje. Faktor VIII sastoji se od dva mjesta fosforilacije koja se nalaze u A1 i B domenama. Trombin i faktor Xa glavni su aktivatori faktora VIII, a trajno visoke razine faktora VIII mogu biti čimbenik rizika za pojavu venske tromboze (4).

### **Faktor XII**

Faktor XII sintetizira se u jetri i cirkulira u plazmi u obliku jednolančanog zimogena, koncentracije 500 nM i poluvijeka 50 do 70 sati. Hagemanov faktor prvobitan je naziv za faktor XII, prema prvom identificiranom bolesniku s nedostatkom faktora XII (4).

Nedostatak faktora XII dovodi do povećanog rizika za nastanak tromboze zbog uloge faktora XII u fibrinolizi, a vrlo malo do povećanog rizika za nastanak krvarenja.

## 2.3 Inhibitori koagulacije opisani u nasljednim trombofilijama

### Antitrombin

Antitrombin se većinom sintetizira u jetri. Njegova koncentracija u plazmi iznosi 2.5 $\mu$ M, a poluvijek 60 do 70 sati. Antitrombin djeluje inhibicijom faktora IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa i XIIa. Antitrombin se veže na aktivirane proteaze stvarajući kovalentni kompleks i blokadu aktivnog mjesta, čime kovalentno vezana aktivna proteaza izobličuje svoju aktivnu domenu te se pretvara u inaktivno stanje, slično zimogenu. Vežanje heparina za antitrombin uzrokuje konformacijsku promjenu antitrombina i omogućuje mu lakši pristup inaktivaciji proteaza (4).

### Protein C

Protein C dobio je svoj naziv 1976. godine, kada je Stenflo uklonio adsorbiran protein K, ovisan o vitaminu K, u trećem piknu te ga nazvao goveđim proteinom C. Protein C sintetizira se u jetri, cirkulira u plazmi koncentracijom 65nM(4mcg/mL), a poluvijek mu iznosi 6 sati. Protein C pretvara se u aktivirani protein C (APC) djelovanjem trombina. APC sudjeluje u inaktivaciji faktora Va i VIIIa (4).

### Protein S

Protein S dobio je naziv prema gradu u kojem je prvi put otkriven, Seattle. Protein S sintetizira se u jetri, bubregu, testisu, megakariocitima, stanicama endotela,  $\alpha$ -granulama trombocita. Plazmatska koncentracija proteina S iznosi 26mcg/mL, a njegov poluvijek iznosi oko 42 sata. Protein S je u aktiviranom obliku kofaktor APC te na taj način inhibira koagulaciju. Sinteza proteina C i proteina S ovisna je o vitaminu K (4).

### 3. Nasljedne trombofilije s pojačanim prokoagulatnim djelovanjem

U navedenu skupinu trombofilija pripadaju mutacije faktora V Leiden i faktora II zgrušavanja krvi. Trombofilija zbog mutacije faktora V Leiden najčešći je nasljedni oblik trombofilije u zapadnom svijetu, a prema učestalosti slijedi ju trombofilija uzrokovana mutacijom protrombina (FII20210A). Nasljedne trombofilije prenose se autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano (6).

#### 3.1. Faktor V Leiden

Faktor V Leiden (FVL) naziv je za točkastu mutaciju koja se odnosi na zamjenu dušične baze gvanina za adenin, na poziciji 1691 u genu za faktor V. Nizozemski istraživači iz Leidena prvi su obavijestili o FVL. FVL također uzrokuje zamjenu aminokiseline glutamin za arginin na mjestu cijepanja 506 u genu za protein C. Zbog te zamjene, koja se nalazi na mjestu djelovanja aktiviranog proteina C, faktor Va postaje otporan na APC te se njime inaktivira 10 puta sporije, što pojačava prokoagulantno djelovanje zbog povećanog stvaranja trombina (7). Najvišu prevalenciju FVL među ispitanim državama u Europi imala je Bugarska (9,0%), a najnižu Ujedinjeno Kraljevstvo (2,9%) (8).

**Tablica 1.** Prevalencija mutacije faktor V Leiden u različitim populacijama u europskim zemljama, prilagođeno prema (8).

Populacija	FVL mutacija u općoj populaciji (%)	FVL mutacija prisutna u bolesnika s VTE (%)
Grčka	4,8	31,9
Italija	4,1	15,3
Francuska	3,5	14,5
Ujedinjeno Kraljevstvo	2,9	20,4
Nizozemska	3,0	19,5
Hrvatska	4,0	21,0
Srbija	5,8	29,3
Bugarska	9,0	25,0
Makedonija	5,5	21,1

Razlika u distribuciji FVL mutacije u svijetu ovisi o etničkim i geografskim promjenama. Heterozigotnost za FVL prisutna je u 3 – 8 % opće populacije SAD-a i Europe, dok je homozigotnost puno rjeđa i procjenjuje se u približno 1 na 5000 bijelačke populacije. Prevalencija FVL mutacije veća je među Europljanima, a vrlo je rijetka u Aziji, Africi ili Australiji. Neki istraživači smatraju kako je blago stanje hiperkoagulabilnosti koje je prisutno u bolesnika s FVL, moglo smanjiti rizik za smrtnost od krvarenja prilikom traume ili porođaja u prijašnjim vremenima (7).

### **Klinička obilježja faktora V Leiden**

Nema specifičnih kliničkih obilježja vezanih za FVL trombofiliju. Kada klinički simptomi i znakovi zahtijevaju testiranje na FVL, preporučuje se metoda izravne genotipizacije na temelju DNK ili modificirani test otpornosti na APC. Modificirani test otpornosti temelji se na načelu da kada se doda normalnoj plazmi, APC inaktivira faktore Va i VIIIa, što usporava koagulaciju i produljuje aPTV. Fenotip otporan na APC karakterizira vrlo malo produljenje aPTV-a kao odgovor na APC. Relativni rizik za trombotske incidente povećan je 3 do 8 puta u heterozigota FVL, a u homozigota 10 do 80 puta (7).

## **3.2 Mutacija gena za protrombin FII20210A**

Protrombin je naziv za inaktivni oblik trombina. Proizvodi se u jetri, a aktivira se uz pomoć aktiviranog faktora X. Temeljna funkcija trombina je pretvorba fibrinogena u fibrin. U osoba s mutacijom FII20210A, gvanin je zamijenjen adeninom na poziciji 20210 u genu za protrombin (9,10). Navedena mutacija uzrokuje povećanu ekspresiju mRNA i zbog toga povećano stvaranje protrombina (10).

### **Prevalencija FII20210A**

Razlika u distribuciji mutacije FII20210A u svijetu također ovisi o etničkim i geografskim promjenama. Prema nekim radovima, prevalencija mutacije FII20210A je 1 - 8% u zdravih osoba u Europi, a u bolesnika s epizodama VTE 3 - 17%. Viša prevalencija zabilježena je u južnoj nego u sjevernoj Europi. Visoka prevalencija, vrlo usporediva s prevalencijom u južnim dijelovima Europe, zabilježena je u populacijama koje žive blizu Europe, kao što je Bliski istok. FII20210A zabilježena je vrlo rijetko u preostalim azijskim i afričkim populacijama (10). Homozigotna mutacija FII20210A vrlo je rijetka, prevalencije oko 0,014%, te je vrlo protrombogena (11).

### **Klinička obilježja i dijagnostika**

Prema nekim istraživanjima, osim za vensku trombozu, pokazalo se da mutacija protrombina povećava rizik od arterijske tromboze i ishemijskog moždanog udara u kombinaciji s ostalim čimbenicima rizika u mlađoj dobi (9).

Prilikom probira za mutaciju protrombina G20210A većinom se koristi metoda lančane reakcije polimeraze (PCR), gel elektroforeza ili radioizotopsko ispitivanje (12).

## **4. Nasljedne trombofilije sa smanjenim antikoagulantnim djelovanjem**

### **4.1 Nedostatak antitrombina**

Nedostatak prirodnog antikoagulansa antitrombina povezan je s većim rizikom za pojavu VTE, u usporedbi s prethodno opisanim trombofilijama. Čak i blago smanjena razina antitrombina nosi uvećan rizik (5 do 50 puta) za nastanak VTE (13,14).

Nedostatak antitrombina javlja se u 0,02-0,17% opće populacije te u 1-5% bolesnika s VTE (14).

#### **Podjela nedostatka antitrombina**

Nedostatak antitrombina može se kvalificirati u kvantitativni tip (tip 1) u kojem se u plazmi detektira smanjena razina antitrombina, te kvalitativni tip (tip 2) sa oslabljenom antikoagulacijskom aktivnosti.

Kvantitativni nedostatak obično je povezan s visokim rizikom od tromboze, a javlja se vrlo rijetko u populaciji. U kvalitativnom nedostatku razine antitrombina rizik od tromboze je različit, te postoji dodatna podjela poremećaja. Kvalitativni tip podijeljen je na tri podtipa. Tip 2a povezan je s oslabljenom reaktivnosti antitrombina. U tipu 2b poremećena je interakcija s heparinom ili aktivacijom antitrombina. Bolesnici s nedostatkom tipa 2b imaju niži rizik od tromboze i relativno višu prevalenciju u općoj populaciji. U mutaciji tipa 2c oslabljena je i reaktivnost i interakcija s heparinom (13).

SERPINC1 je gen koji kodira antitrombin, a s obzirom na mali broj polimorfizama, osjetljiv je i na manje točkaste mutacije. Svi veći defekti gena, besmislene mutacije uzrokuju nedostatak tipa 1, a nedostatak tipa 2 karakteriziran je malim delecijama unutar okvira ili missense mutacijama. Osim tog gena, nedavno su istražene i druge mogućnosti koje dovode do poremećaja u funkciji antitrombina povezanih sa genima uključenima u put N-glikozilacije.

Vrste testova za otkrivanje poremećaja antitrombina mjere aktivnost ili količinu proteina, kao što su antigenski imunotestovi (13).



## 4.2 Nedostatak proteina C

Aktivacija proteina C odvija se na površini endotelne stanice te zahtijeva endotelni protein C receptor te trombomodulin koji imaju ulogu u trombinom posredovanoj pretvorbi proteina C u APC. APC inhibira stvaranje trombina putem inaktivacije aktiviranih faktora V i VIII. Osim antikoagulantne aktivnosti, protein C pokazuje antiinflamatorna i protektivna svojstva (15).

Urođena disfunkcija proteina C posljedica je mutacije PROC gena. Zahvaća 0,2 do 0,4% opće populacije. Homozigotni nedostatak proteina C je rijedak, a može uzrokovati iskrvarenje i fatalan ishod, ako se ne primijeni nadomjesna terapija koncentratom proteina C i doživotna antikoagulantna terapija. Postoje dva tipa nedostatka proteina C, kvalitativni i kvantitativni, a kvalitativni se češće opaža. Uloga antikoagulantnih proteina važna je u venskoj cirkulaciji zbog produljene izloženosti trombocitnih fosfolipida i prokoagulantnih proteina. To može objasniti povećanu incidenciju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) u vrlo mladoj dobi. Klinički, razlika između tipova ne određuje tijek terapije. Osim urođenog, postoji i stečeni nedostatak proteina C koji nastaje zbog bolesti jetre, nedostatka vitamina K, sepse te terapije varfarinom. Prilikom prvih dana terapije varfarinom, može se pojaviti ozbiljna nuspojava koja započinje s boli i modricama u zahvaćenom području te može napredovati do upalnih lezija i nekroze kože (15).

### 4.3 Nedostatak proteina S

Protein S je glikoprotein ovisan o vitaminu K. 40% proteina S slobodno cirkulira u plazmi te ima antikoagulantnu aktivnost, a 60% je vezano za C4b komponentu komplekta te nema aktivnost. Osim interakcije s proteinom C, protein S kofaktor je inhibitoru puta tkivnog faktora zgrušavanja koji inhibira aktivnost vanjskog puta zgrušavanja krvi. Nedostatak proteina S autosomno je dominantna nasljedna bolest, koja može biti uzrokovana i stečenim čimbenicima. Spektar mutacija gena za protein S se razlikuje u populacijama, a rizik od nastanka tromboze u pacijenata s mutacijom je 2-11 puta veći u odnosu na opću populaciju. Klasificira se u tri podtipa: u tipu 1 je smanjena razina i aktivnost i ukupnog i slobodnog proteina S, u drugom je aktivnost proteina S smanjena, te u trećem je razina i aktivnost slobodnog proteina S smanjena (16).

## **4.4 Rijetke nasljedne trombofilije**

### **Trajno visoka aktivnost faktora VIII**

Trajno povišene razine aktivnosti faktora VIII obično se grupiraju u obiteljima i imaju procijenjenu nasljednost 30 – 60%. Nedavno su otkriveni dodatni geni koji utječu na razinu faktora VIII. Utvrđeno je kako je povećani broj kopija za gen faktora VIII povezan s vrlo visokom razinom faktora VIII i pojavom VTE u mlađoj dobi (17).

Faktor VIII je i protein akutne faze i može biti povišen u brojnim stanjima, te aktivnost faktora VIII može oscilirati kroz vrijeme ovisno o brojnim čimbenicima.

### **Nedostatak faktora XII**

Rijetki nasljedni nedostatak faktora XII uglavnom je autosomno recesivno stanje, ali je također zabilježeno i autosomno dominantno nasljeđivanje (18). Taj rijetki nasljedni nedostatak faktora XII povezan je s povišenim rizikom za nastanak tromboze (tek vrlo malo s rizikom krvarenja), s obzirom na ulogu faktora XII u fibrinolizi.

### **Nedostatak fibrinogena**

Nedostatak fibrinogena može biti nasljedni i stečeni. Nasljedni nedostatak fibrinogena dijeli se na hipofibrinogenemiju u kojoj je snižena i količina i aktivnost fibrinogena u cirkulaciji (kvantitativni nedostatak), te na disfibrinogenemiju u kojoj je snižena aktivnost fibrinogena uz urednu količinu fibrinogena u cirkulaciji (kvalitativni nedostatak). Bolesnici s disfibrinogenemijom mogu imati i krvareće i trombotske manifestacije. Stečeni nedostatak fibrinogena obuhvaća smanjenu proizvodnju fibrinogena ili pojačanu fibrinolizu, što se može pojaviti uslijed bolesti jetre ili u potrošnoj koagulopatiji (19).

## Hiperhomocisteinemija

Homocistein (Hcy) je neesencijalna aminokiselina koja nastaje putem metabolizma metionina. Enzim metionin sintetaza remetilira Hcy u metionin u prisutnosti kofaktora vitamina B12 i folata. Reakcijom transsulfuracije Hcy se enzimom cistationin- $\beta$ sintetaze pretvara u cistein i sulfat. Genetski poremećaji navedenih enzima mogu rezultirati hiperhomocisteinemijom (20). Hiperhomocisteinemija može biti i stečena, a faktori rizika koji doprinose povećanoj razini homocisteina su starija životna dob, kronična bubrežna bolest, deficijencija vitamina B12 i folne kiseline (21).

Hiperhomocisteinemija je kategorizirana u 3 oblika. Blagi oblik se odnosi na razinu homocisteina u krvi od 16 do 30  $\mu\text{mol/L}$ , umjereni oblik od 31 do 100  $\mu\text{mol/L}$  i teški oblik sa razinom većom od 100  $\mu\text{mol/L}$  (20).

Povećana razina Hcy sekundarno uzrokuje inhibiciju DNA metilacije. Produkti poput sumporovodika nastali reakcijom transsulfuracije imaju ulogu u smanjenju oksidativnog stresa, relaksacije krvnih žila, a smanjene razine sumporovodika povećavaju rizik za vaskularne bolesti. Hiperhomocisteinemija doprinosi i smanjenoj ravnoteži matriks metaloproteinaza i njihovih inhibitora, što doprinosi povećanom stvaranju kolagena u aorti i aterosklerozi, disfunkciji endotela te protrombotskom stanju (20).

Hiperhomocisteinemija nema veliko kliničko značenje u kontekstu venske tromboze, ali može biti povezana s trombotskim procesima putem povećane agregacije trombocita, inhibicije aktivacije proteina C te inhibicije vezanja tkivnog aktivatora plazminogena na stanice endotela (21).

## **5. Stečene trombofilije**

### **5.1 Antifosfolipidni sindrom i druge autoimunosne bolesti**

#### **Antifosfolipidni sindrom**

Antifosfolipidni sindrom (APS) stečeno je protrombotsko stanje obilježeno postojanjem antifosfolipidnih protutijela i kliničkih manifestacija. Antifosfolipidna protutijela nastaju protiv proteina koji vežu fosfolipide, te protiv fosfolipida vezanih na stanične membrane, mitohondrije, aktivirane komponente komplementa i oksidirane lipoproteine, što pokreće kaskade koagulacije i komplementa. Ukupna prevalencija APS je oko 50 na 100 000 ljudi (22). APS se pojavljuje oko 4 puta češće u osoba ženskog spola (23).

#### **Mehanizam djelovanja antifosfolipidnih protutijela**

Antitijela koja su prisutna u pacijenata s antifosfolipidnim sindromom su lupus antikoagulant, antikardiolipinska IgG i IgM antitijela te anti  $\beta$ 2 glikoprotein I. Lupus antikoagulant naziv je za skupinu protutijela protiv  $\beta$ 2 glikoproteina I i protrombina vezanog na anionski fosfolipid što rezultira pojačanim nakupljanjem protrombina na površini fosfolipida. Antikardiolipinska i anti  $\beta$ 2 glikoproteinska protutijela smanjuju inhibiciju stvaranja ugrušaka te pojačavaju agregaciju trombocita. Preostali učinci antifosfolipidnih antitijela uključuju povećanje lipidne peroksidacije te smanjenje fibrinolitičke i antitrombotske aktivnosti APC (23).

#### **Etiologija i klasifikacija APS**

APS se klasificira kao primarni, ako ne postoje klinički i laboratorijski pokazatelji drugih bolesti, najčešće autoimunosnih. Sekundarni APS javlja se najčešće u bolesnika s dijagnozom sistemskog eritemskog lupusa, imunosne trombocitopenije, Sjogrenovog sindroma, sistemske skleroze, reumatoidnog artritisa te infekcija uzrokovanih virusom humane munodeficijencije, Varicella-zoster virusom, te virusom hepatitisa C (24).

## **Dijagnostika i liječenje antifosfolipidnog sindroma**

Dijagnoza APS temelji se na prisutnosti barem jednog kliničkog i jednog laboratorijskog kriterija APS (24,25).

Klinički kriteriji obuhvaćaju jednu ili više tromboza (arterijskih ili venskih), komplikacije u trudnoći (jedan ili više spontanih pobačaja s normalnom fetalnom morfologijom, jedan ili više preranih poroda (<34 tjedna) zbog eklampsije/pre-eklampsije ili insuficijencije placente, 3 ili više spontanih pobačaja prije 10. tjedna bez majčinskih anatomskih ili hormonskih abnormalnosti i bez kromosomskih abnormalnosti). Laboratorijski kriteriji uključuju prisutnost barem jednog od antifosfolipidnih antitijela u barem dva navrata, u razmaku od najmanje 12 tjedana (25) .

Standardno liječenje tromboze u bolesnika s APS zahtijeva primjenu antikoagulantne terapije varfarinom. U pojedinih bolesnika, posebice u onih sa pridruženim komorbiditetima poput SLE, mogu se javiti rekurentne tromboze ili trombocitopenija. Terapijske opcije koje se koriste u bolesnika čije se stanje ne poboljšava na standardnu liniju liječenja uključuju niske doze acetilsalicilne kiseline, kortikosteroide, plazmaferezu, rituksimab te hidroksiklokorin (25).

## **Autoimunosne bolesti i tromboza**

Autoimunosne bolesti svojim patofiziološkim značajkama dovode do povećanog rizika za trombozu. Sustavna upala tipično je stanje autoimunskih bolesti koje pridonosi stanju hiperkoagulabilnosti povezanog s oštećenjem endotela. Primjerice, upalne bolesti crijeva karakterizirane su upalom crijevne sluznice koja uzrokuje porast proupalnih citokina, koji potiču prekomjernu ekspresiju tkivnog faktora na leukocitima, te izazivaju aktivaciju intrinzičnog puta koagulacije i inhibiciju fibrinolize. Nadalje, kronična upala crijevne sluznice u bolesnika s upalnim bolestima crijeva dovodi do ozljede endotela i pojačanog oksidativnog stresa zbog povećane proizvodnje slobodnih radikala kisika. Lipopolisaharidi porijeklom iz crijeva mogu biti povezani s pojavom VTE u navedenih bolesnika. Prema podacima dobivenim iz dvije velike meta-analize, rizik od VTE smatra se 2,5 puta većim u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, u usporedbi s kontrolnim skupinama (26).

## **5.2 Mijeloproliferativne neoplazme i tromboza**

Mijeloproliferativne neoplazme (MPN) su kronične mijeloproliferativne bolesti uzrokovane klonalnom ekspanzijom hematopoetskih matičnih stanica. U mijeloproliferativne neoplazme s negativnim Philadelphia kromosomom spadaju policitemija vera, esencijalna trombocitemija (ET) i primarna mijelofibroza (PMF). Sklonost nastanku tromboze u MPN jedan je od značajnijih čimbenika koji utječu na preživljenje. Smrtni slučajevi uzrokovani trombozom čine 35 – 70% ukupne smrtnosti u MPN (27).

Endotelne stanice koje nose mutaciju JAK2 V16F identificirane su u splahničkim venama. JAK2 V16F mutacija u MPN nosi povećan rizik od trombotskih komplikacija. Stanice s tom mutacijom doprinose klonalnoj ekspanziji te stvaraju povećane razine proupalnih citokina. Kronična upala potiče selektivno stvaranje mutiranih JAK2 V16F hematopoetskih progenitora. Bolesnici s mutacijom JAK2 V16F pokazuju jaču aktivaciju trombocita u ET, povećanje broja eritrocita u policitemiji veri, što doprinosi hiperkoagulabilnom stanju zbog povećanja hematokrita (28).

### **Interakcije stanica u bolesnika s mutacijom JAK2 V16F**

U bolesnika s ET povećana je aktivacija stimulacijom Toll-like receptora (TLR) što pojačava lučenje upalnih medijatora i interakcije krvnih stanica. Razine mikročestica povećane su u bolesnika s MPN. Mikročestice nastaju iz membrana aktiviranih trombocita, endotela i leukocita. Prokoagulantni anionski fosfatidilserin normalno se nakuplja u membrani krvnih stanica, a u mikročesticama postaje izložen čime ubrzava aktivaciju faktora koagulacije (28).

### **5.3. Trudnoća i povećana sklonost nastanku tromboze**

Promjene krvi tijekom trudnoće koje doprinose VTE prvenstveno nastaju zbog trudnoćom izazvanog hiperkoagulabilnog stanja. Radi se o fiziološkom povećanju aktivnosti većine faktora grušanja, smanjenju razine antikoagulantnog slobodnog proteina S te porastu razine inhibitora plazminogena tipa 1. Osim fizioloških mehanizama, anatomske čimbenik rizika koji uzrokuje vensku stazu je kompresija vene gravidnim uterusom (29). Zbog svega navedenoga, VTE je značajna komplikacija trudnoće, s procijenjenom incidencijom približno 1 na 1000 trudnoća te postoji veća prevalencija lijevostranih DVT (70 – 90% u odnosu na desnostrane). Niskomolekularni heparin koristi se kao terapijska opcija za prevenciju i liječenje VTE u trudnoći (30).

Iako su prvotna opažanja ukazivala na moguću povezanost nasljedne trombofilije s pobačajima i drugim komplikacijama u trudnoći, navedene prvotne studije imale su brojna metodološka ograničenja (retrospektivni dizajn, mali broj uključenih ispitanica, nepostojanje kontrolne skupine...).

Provedena i objavljena velika prospektivna randomizirana istraživanja koja su uključivala trudnice s etabiliranim nasljednim trombofilijama i ranijim anamnezama komplikacija u trudnoći nisu pokazivale nikakav benefit u primanju niskomolekularnog heparina tijekom trudnoće za prevenciju pobačaja i drugih komplikacija trudnoće. Prema navedenim rezultatima, probir na nasljednu trombofiliju u žena s ponavljajućim pobačajima se ne savjetuje (31,32).



## **5.4 Oralni kontraceptivi, hormonska nadomjesna terapija i tromboza**

Rizik za nastanak tromboze povećan je prilikom korištenja oralnih kontraceptiva te tijekom uzimanja hormonske nadomjesne terapije (33).

### **Oralni kontraceptivi**

Ukupni rizik nastanka tromboze u žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju (CHC), najčešću vrstu oralnih kontraceptiva, je u prosjeku 3 do 4 puta veći u usporedbi s općom populacijom. Kliničke manifestacije VTE povezane s korištenjem oralnih kontraceptiva su DVT, PE i tromboza cerebralnog venskog sinusa (33).

Etilin-estradiol estrogenska je komponenta koja se koristi u većini CHC-a zbog dobre oralne bioraspoloživosti. Neke studije pokazale su da CHC povećava razinu faktora II, VII, VIII, X i fibrinogena te smanjuje razinu faktora V. Može se očekivati povišenje razine proteina C te pad razine proteina S (34).

Epidemiološke studije zabilježile su smanjenje rizika za nastanak tromboze uz korištenje nižih doza etilin-estradiola. Rizik za nastanak VTE u početku je bio smanjen za 17-32% smanjivanjem doze s 50 µg na 30-40 µg, te se još dodatno smanjio za 18% s dozom od 20µg, a navedeno smanjenje doze estrogena nije utjecalo na učinkovitost kontracepcije. Utvrđeno je kako progestini 3.generacije (dezogestrel, gestoden, norgestimat) nose značajno veći rizik za pojavu posljedica prokoagulantnog stanja u usporedbi s levonorgestrelom (2.generacija) (33).

Težak oblik trombofilije označava homozigotnu mutaciju FVL ili FII 20210A, izražen nedostatak antitrombina, proteina C, proteina S ili antifosfolipidni sindrom (30). Kardiovaskularne bolesti i stanja pri kojima je preporučeno izbjegavati upotrebu hormonske kontracepcije obuhvaćaju nekontroliranu hipertenziju, ishemijsku srčanu bolest, migrenu s aurom te pušenje (34).

Testiranje opće populacije na nasljedne trombofilije prije korištenja oralnih kontraceptiva se ne preporuča (35). Izračunato je kako za sprječavanje jedne godišnje epizode VTE, terapiju oralnim kontraceptivima trebalo bi prekinuti 400 asimptomatskih nositeljica mutacije FVL, a kako bi se one pronašle, trebalo bi testirati 10 000 korisnica oralnih kontraceptiva (36).

### **Hormonska nadomjesna terapija**

Relativni rizik od VTE povećava se dva do tri puta korištenjem hormonske nadomjesne terapije, što treba uzeti u obzir uz veći apsolutni rizik od nastanka VTE u žena u postmenopauzi (36). Hormonska nadomjesna terapija tradicionalno koristi jedan od dva oblika estrogena: estradiol ili konjugirani konjski estrogen. Iako se pokazalo kako hormonsko nadomjesno liječenje koje koristi samo estrogen nosi manji rizik za nastanak tromboze od kombinirane terapije, većina pripravaka hormonske terapije sadrže i progestin zbog sprječavanja prekomjernog zadebljanja sluznice endometrija i posljedičnog povećanog rizika za rak (33).

## 5.5 Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom posljedica je bolesti glomerula, a očituje se proteinurijom, hipoalbuminemijom, edemima i hiperlipidemijom. Povećana sinteza lipida u jetri nastaje zbog nadoknade gubitka proteina te je proporcionalna jačini proteinurije. Nastala hiperlipidemija pogoduje nastanku ateroskleroze i komplikacijama poput VTE. Pokazano je kako je VTE osobito česta u bolesnika s membranskom nefropatijom, a zahvaća 37% odraslih bolesnika i 25% djece s nefrotskim sindromom u sklopu membranke nefropatije (37).

U odraslih bolesnika viđena je pojava VTE u razdoblju od 6 mjeseci nakon pojave nefrotskog sindroma. Studije su pokazale kako broj, sposobnost aktivacije i agregacije trombocita, hiperkolesterolemija i hipoalbuminemija pridonose stanju hiperkoagulabilnosti, koje dodatno pojačava eventualna genetska predispozicija poput mutacija za faktore koagulacije (FVL, FII 20210A) te smanjenje razine plazminogena i povećanje razine inhibitora fibrinolize koje su nađene u bolesnika s nefrotskim sindromom. Pokazano je kako je gustoća fibrinske mreže u trombu proporcionalna razini proteinurije, a obrnuto proporcionalna razini albumina (38).

## 6. Neke hematološke bolesti s povećanom sklonošću za trombozu

### Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) vrlo je rijetka bolest obilježena povećanom sklonošću intravaskularnoj hemolizi i trombozi. Nastanak PNH posljedica je mutacija u genu klase A za sintezu fosfatidilinozitol vlakana koji pričvršćuje glikofosfatidilinozitol (GPI) proteine na površini eritrocita. PNH stanice imaju manjak GPI-usidrenih proteina, a odsutnost markera CD55 i CD59 dovodi do komplementom vođene lize eritrocita te predispozicije za trombozu. Pokazano je kako nedostatak GPI-usidrenih proteina dovodi do uvjetne prednosti preživljavanja PNH matičnih stanica u usporedbi s normalnim u autoimunom okruženju. Klonovi PNH nađeni su u nekih bolesnika s aplastičnom anemijom (39). Dijagnostika PNH izvodi se metodom protočne citometrije (40). Indikacije za početak liječenja PNH uključuju trombozu, ovisnost o transfuziji, hemolitičke krize i umor. Asimptomatske bolesnike treba pažljivo promatrati, a primjena inhibitora komplementa trebala bi biti praćena cijepljenjem protiv meningokoka i penicilinskom profilaksom. C5 komponenta komplementa u početku je identificirana kao odgovarajuća meta jer njezino blokiranje može dovesti do vrlo učinkovite blokade kaskade komplementa. Eculizumab i ravulizumab inhibitori su C5 komponente odobreni za liječenje PNH-a koji se temelje na sprječavanju intravaskularne hemolize. Pegcetakoplan je novi C3 inhibitor komplementa koji može spriječiti intravaskularnu i ekstravaskularnu hemolizu. Osim navedenih lijekova, trenutno se razvija niz novih inhibitora komplementa (39,40).

## Srpasta anemija

Srpasta anemija nasljedni je autosomno-recesivni poremećaj gena beta-globinskog lanca hemoglobina koji pripada stanjima prokoagulantne ravnoteže. Mutacija u  $\beta$ -globinskom lancu uzrokuje zamjenu aminokiseline glutamata valinom. Navedena mutacija uzrok je polimerizacije novonastalog hemoglobina u vlakna koja izobličuju eritrocite. Crvene krvne stanice iskrivljena, srpasta oblika, doprinose blokadi cirkulacije, koja se naziva krizom srpastih stanica te uzrokuje izrazitu bol (41).

Između 2000. i 2021. godine, nacionalne stope incidencije anemije srpastih stanica bile su relativno stabilne, a ukupan broj rođene djece s anemijom srpastih stanica globalno je porastao za 13,7%, prvenstveno zbog rasta stanovništva na Karibima i u zapadnoj i središnjoj subsaharskoj Africi i Aziji (42).

Pokazano je kako bolesnici sa srpastom anemijom imaju povišene razine intravaskularnog tkivnog faktora koji aktivira koagulacijsku kaskadu, te time omogućuje jače taloženje fibrina u krvnim žilama. Aktivacija monocita placentalnim faktorom rasta koji se oslobađa iz srpastih eritrocita može pokrenuti proizvodnju proupalnih citokina. Česte vazo-okluzivne krize mogu smanjiti broj monocita što onemogućuje adekvatnu obnovu endotela. Srpasta anemija uzrokuje spori prolaz krvnih stanica kroz postkapilarne venule, što potiče formiranje agregata i stazu krvi. Rizični čimbenici za pojavu VTE u bolesnika sa srpastom anemijom uključuju učestalost vazo-okluzivnih kriza, izlaganje tvarima za pokretanje eritropoeze ili transfuzije krvi, postavljanje centralnog venskog katetera te kiruršku splenektomiju (43).

Jaka akutna bol najčešća je komplikacija srpaste anemije. Akutna bol uzrokovana je okluzijom krvnih žila i infarktom tkiva, a može se pojavljivati na jednom ili na više mjesta odjednom. Kronična svakodnevna bol pojačava se sa starijom životnom dobi, te može biti uzrokovana komplikacijama srpaste anemije, poput avaskularne nekroze. Za akutnu bol prva linija terapije su opioidi, a u liječenju kronične boli važno je otkloniti uzrok (44).

Osim potpornog liječenja koje obuhvaća transfuzije i analgetike, srpasta anemija se liječi i hidroksiurejom. Mehanizam djelovanja hidroksiureje je indukcija proizvodnje fetalnog hemoglobina koji razrjeđuje koncentraciju hemoglobina S (HbS) te na taj način uzrokuje inhibiciju polimerizacije HbS (41).

U Hrvatskoj je srpasta anemija izuzetno rijetka, no migracijama stanovništva je moguće da će se i u našoj zemlji broj bolesnika sa srpastom anemijom povećati.

## 7. Drugi stečeni protrombogeni rizici

Pretilost je u današnje vrijeme epidemija globalnih razmjera koja dovodi do povećanja morbiditeta i mortaliteta od stanja i bolesti povezanih s trombozom, poput infarkta miokarda, moždanog udara i VTE. Glavni čimbenici koji potiču sklonost trombozi u pretilih bolesnika su oslabljena fibrinoliza i stanje kronične upale. Adipozni bolesnici imaju povećane razine inhibitora aktivatora plazminogena, što uzrokuje neučinkovitu fibrinolizu. Kroničnu upalu niskog stupnja pokreću upalni citokini koje luče adipociti, što dovodi do pomaka makrofaga u masno tkivo, aktivacije makrofaga te dodatnog lučenja proupalnih citokina. Navedeno stanje uzrokuje ekspresiju tkivnog faktora u monocitima i stanicama endotela, što dovodi do stanja hiperkoagulabilnosti (45).

Poznato je da pušenje uzrokuje povećanje razina koagulacijskih faktora, oslabljenu fibrinolizu, disfunkciju endotela te povećanu agregaciju trombocita, što doprinosi nastanku tromboze. Rezultati nedavne studije pokazali su kako je trenutno pušenje povezano s 20% većim rizikom za provociranu epizodu VTE te je značajan modificirajući čimbenik rizika (46).

Nikotin povećava propusnost krvne žile i nakupljanje lipida te uzrokuje disfunkciju endotela i potiče stvaranje ugrušaka. Slobodni radikali iz cigaretnog dima povezani su sa sintezom prostanglandina i tromboksana, koji doprinose nastanku tromboze (47).

## 8. Dijagnostika trombofilija i klinički značaj testiranja

Prije odluke o testiranju na klinički relevantne trombofilije, treba učiniti individualnu kliničku procjenu bolesnika s ključnim pitanjem hoće li testiranje na trombofiliju promijeniti odluku o daljnjoj terapiji. Klinička procjena sastoji se od detaljne osobne i obiteljske anamneze te fizikalnog pregleda (48).

Ako je bolesnik već prebolio VTE, onda je najvažnije rekonstruirati kako je nastala VTE, je li bila idiopatska ili provocirana s reverzibilnim ili ireverzibilnim provocirajućim čimbenicima. Testiranje na klinički relevantne trombofilije uključuje niz testova koji se provode u različitim laboratorijima – primjerice, koagulacijskim, imunološkim, molekularnim i metaboličkim.

Ako se odlučimo testirati na klinički relevantne trombofilije, onda se testiraju mutacije FVL i FII 20210A, aktivnost antitrombina, proteina C i proteina S, koncentracija homocisteina te antifosfolipidna antitijela (lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela IgG i IgM te anti  $\beta$ 2 glikoproteinska antitijela). Učini se i uobičajena kompletna krvna slika, te osnovne koagulacijske pretrage s PV, APTV i fibrinogenom (48).

### Razlozi za i protiv testiranja na trombofiliju

Bolesnici s teškim oblikom trombofilije imaju visok rizik nastanka tromboze. U navedene trombofilije pripadaju nositelji homozigotnih ili kombiniranih dvostrukih heterozigotnih mutacija FVL i FII20210A te s nedostatkom antitrombina, proteina C ili proteina S, te antifosfolipidni sindrom, osobito ako se VTE javila u odsutnosti drugih rizičnih čimbenika (30,36).

Temeljni razlog koji treba razmotriti prilikom probira na trombofiliju je hoće li navedeno testiranje nešto promijeniti u kliničkom pristupu, te je li taj probir neophodan i koristan (49).



Važno je imati na umu dodatne faktore rizika koji povećavaju sklonost pojavi VTE – dob bolesnika, kirurške operacije, imobilizacija, onkološki bolesnici s imunomodulatornom ili drugom protrombogenom terapijom. Primjerice, lijekovi koji povećavaju rizik za VTE su talidomid i njegovi noviji analozi, selektivni modulatori estrogenskih receptora, asparaginaza, visoke doze kortikosteroida. Postavljanje centralnog venskog katetera nosi veći rizik od pojave tromboze (50).

Današnja shvaćanja testiranja na trombofiliju sužuju indikaciju za navedena testiranja, iz razloga što u većini slučajeva nalaz neće promijeniti klinički pristup.

Tako Američko hematološko društvo (eng. American Society of Hematology, ASH), najveće i najuglednije hematološko udruženje na svijetu, u svojim recentno objavljenim smjernicama za testiranje na trombofiliju iz 2023. navodi sljedeće:

ne preporuča se testiranje na trombofiliju u općoj populaciji prije početka uzimanja kombinirane oralne kontracepcije. Uvjetne preporuke za testiranje na trombofiliju su u sljedećim slučajevima: 1) bolesnici s VTE povezanom s nekirurškim velikim prolaznim ili hormonskim čimbenikom rizika, 2) bolesnici s cerebralnom ili splahnhičkom venskom trombozom u situacijama kada bi se antikoagulantna terapija inače obustavila, 3) osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom nedostatka antitrombina, proteina C ili proteina S kada se razmatra tromboprofilaksa za manje provocirajuće rizične čimbenike ili razmatra nekorištenje oralnih kontraceptiva/hormonske nadomjesne terapije, 4) za trudne žene s obiteljskom anamnezom trombofilija visokog rizika, te 5) za bolesnike s rakom uz nizak ili srednji rizik za nastanak VTE i s obiteljskom anamnezom VTE. Za sve ostale situacije, postoje uvjetne preporuke protiv testiranja na trombofiliju (35).

Treba imati na umu snagu razine dokaza preporuke; većina njih trenutno je temeljena na niskoj razini i snazi dokaza (35).

## 9. Zaključak

Trombofilija nije bolest sama po sebi, već predispozicija za nastanak tromboze. Može biti nasljedna, a puno je više stečenih protrombogenih stanja koja se ubrajaju u stečenu trombofiliju.

Prije odluke o testiranju na klinički relevantne trombofilije, treba učiniti individualnu kliničku procjenu bolesnika s ključnim pitanjem hoće li testiranje na trombofiliju promijeniti odluku o daljnjoj terapiji. Ako se odlučimo za testiranje na klinički relevantne trombofilije, treba pratiti najnovije medicinske smjernice uz individualizirani pristup svakom bolesniku.

## 10. Zahvale

*Prvenstveno zahvaljujem mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Draženu Pulaniću na pomoći, strpljenju i savjetovanju prilikom izrade diplomskog rada.*

*Posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je pružala snažnu podršku tijekom čitavog studiranja, te me je poticala na učenje i rad u ugodnom okruženju.*

*Zahvaljujem svim prijateljima i kolegama koji su me motivirali i time značajno olakšali studentske dane te ih učinili pozitivnim i konstruktivnim životnim razdobljem.*

## 11. Literatura

1. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. U: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, ur. Consultative Hemostasis and Thrombosis, 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, str. 213-244.
2. Pulanić D, Zupančić Šalek S, Labar B. Trombofilija – nasljedna i stečena sklonost nastanka tromboze [pismo uredniku]. Liječ Vjesn. 2009;131 (7-8):236-7.
3. de Frutos PG. Mechanisms of thrombophilia. Thromb Haemost 2007;98:485-487.
4. Kaushansky K, Lichtman M.A, Prchal J.T, Levi M.M, Press O.W, Burns L.J i sur. Williams Hematology. 9.izdanje. McGraw Hill/Medical; 2016, str. 1918-1939.
5. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
6. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, i sur. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019 Sep 30;90(10-S):44-46.
7. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med. 2011 Jan;13(1):1-16.
8. Arsov T, Miladinova D, Spiroski M. Factor V Leiden is associated with higher risk of deep venous thrombosis of large blood vessels. Croat Med J. 2006 Jun;47(3):433-9.
9. Poudel S, Zeb M, Kondapaneni V, Gutlapalli SD, Choudhari J, Sodiya OT, i sur. Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients. Cureus. 2020 Dec 8;12(12):e11984.
10. Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011054.
11. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, i sur. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. Circulation. 2010 Apr 20;121(15):1706-12.
12. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1319-25.

13. Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Corral J. Antithrombin deficiency as a still underdiagnosed thrombophilia: a primer for internists. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Oct 29;130(10):868-877.
14. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R; Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020 Jan;18(1):17-22.
15. Majid Z, Tahir F, Ahmed J, Bin Arif T, Haq A. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review. *Cureus*. 2020 Mar 30;12(3):e7472.
16. Zhang YP, Lin B, Ji YY, Hu YN, Lin XF, Tang Y, i sur. A thrombophilia family with protein S deficiency due to protein translation disorders caused by a Leu607Ser heterozygous mutation in PROS1. *Thromb J*. 2021 Sep 8;19(1):64.
17. Simioni P, Cagnin S, Sartorello F, Sales G, Pagani L, Bulato C, i sur. Partial F8 gene duplication (factor VIII Padua) associated with high factor VIII levels and familial thrombophilia. *Blood* 2021; 137 (17): 2383–2393.
18. Chaudhry LA, El-Sadek WYM, Chaudhry GA, Al-Atawi FE. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan Afr Med J*. 2019 May 21;33:39.
19. John MJ, Byreddy P, Modak K, Makkar M. Congenital Fibrinogen Deficiency in India and Role of Human Fibrinogen Concentrate. *Acta Haematol*. 2021;144(6):595-602.
20. González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, Forga-Visa MT, Morales-Conejo M, Peña-Quintana L, i sur. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients*. 2023 Dec 30;16(1):135.
21. Kalita J, Singh VK, Misra UK. A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis. *Indian J Med Res*. 2020 Dec;152(6):584-594.
22. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020 Nov; 225: 70-81.
23. Green D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost*. 2022 Jul;122(7):1085-1095.
24. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec;28.
25. Hannah Cohen, David A. Isenberg; How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood* 2021; 137 (3): 299–309.

26. Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, i sur. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2023 Nov;22(11):103447.
27. Zhang Y, Zhou Y, Wang Y, Teng G, Li D, Wang Y, i sur., Thrombosis among 1537 patients with JAK2<sup>V617F</sup> -mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. *Cancer Med.* 2020 Mar;9(6):2096-2105.
28. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2021 Apr 22;137(16):2152-2160.
29. Iordache O, Anastasiu-Popov DM, Anastasiu DM, Craina M, Dahma G, Sacarin G, i sur. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 8;19(24):16500.
30. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023 Jul 20;19:469-484.
31. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, i sur.; TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet.* 2014 Nov 8;384(9955):1673-83.
32. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, Scheres LJ, van Haaps TF, Ewington L, Tewary S, Goddijn M, Middeldorp S; ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023 Jul 1;402(10395):54-61.
33. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Aug 23;6(6):e12763.
34. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:40-51.

35. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, i sur. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023 Nov 28;7(22):7101-7138.
36. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing:pros. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):410-1.
37. Tao M, Wang HP, Sun J, Tian J. Progress of research on dyslipidemia accompanied by nephrotic syndrome. *Chronic Dis Transl Med.* 2020 Apr 10;6(3):182-187.
38. Greenberg KI, Choi MJ. Understanding Hypercoagulability with Nephrotic Syndrome: How the Clot Thickens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Feb 1;18(2):149-151.
39. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 6;59(9):1612.
40. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021 Mar 11;137(10):1304-1309.
41. Tisdale JF, Thein SL, Eaton WA. Treating sickle cell anemia. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1198-1199.
42. GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Aug;10(8):e585-e599.
43. Shet AS, Lizarralde-Iragorri MA, Naik RP. The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. *Haematologica.* 2020 Oct 1;105(10):2368-2379.
44. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol.* 2022 Mar 3;15(1):20.
45. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013 Sep;20(5):437-44.
46. Paulsen B, Gran OV, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Kristensen SR, Cannegieter SC, i sur. Association of smoking and cancer with the risk of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort. *Sci Rep.* 2021 Sep 21;11(1):18752.

47. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, i sur. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch.* 2017 Apr;71(2):132-136.
48. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May;49(4):618-629.
49. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):412-3.
50. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, i sur.. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154-64.



## 12. Životopis

Rođena sam 21. 7. 1999. u Zagrebu.

Završila sam Osnovnu školu Vladimira Nazora, XV. gimnaziju te Srednju glazbenu školu Pavla Markovca u Zagrebu.

Godine 2020./2021. sudjelovala sam u provođenju projekata Bolnica za medvjediće te Ljetna škola hitne medicine u Zadru, u članstvu EMSA-e (Europske medicinske studentske asocijacije) Zagreb.

Godine 2022./2023. bila sam demonstrator na kolegijima Klinička propedeutika te Patofiziologija.

Bila sam član Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju te sam sudjelovala u organizaciji radionica hitnih stanja u gastroenterologiji.

Godine 2022./2023. dobila sam posebnu Dekanovu nagradu za doprinos fakultetu.

U slobodno vrijeme čitam knjige i sviram klavir.