

Terapijska primjena koncentrata koagulacijskog faktora XIII

Šćulac, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:059720>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ema Šćulac

**Terapijska primjena koncentrata
koagulacijskog faktora XIII**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju pri Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Boban, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

ALL - akutna limfoblastična leukemija

AML - akutna mijeloična leukemija

APCC - aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa

AP-FXIII – aktivacijski peptid FXIII

aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

FM – fibrinski monomer

FXIII – faktor XIII

FXIIIa – aktivirani oblik faktora XIII

GVHD – bolest presatka protiv primatelja, engl. graft versus host disease

HA – hemofilija A

IQR – interkvartilni raspon

IVIG – intravenski imunoglobulini

NHL - ne-Hodgkinov limfom

pdFXIII – plazmatski koncentrat FXIII

PT – protrombinsko vrijeme

rFVIIa - rekombinantni aktivirani faktor VII

rFVIII - rekombinantni faktor VIII

rFXIII – rekombinantni koncentrat FXIII

SSP – svježe smrznuta plazma

TAFI - trombinom aktiviran inhibitor fibrinolize, engl. thrombin activatable fibrinolysis

inhibitor

Sadržaj

| | |
|------------------------------|----|
| Sažetak | i |
| Summary | ii |
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Ispitanici i metode | 6 |
| 5. Rezultati | 8 |
| 6. Rasprava | 11 |
| 7. Zaključak | 16 |
| 8. Zahvale | 17 |
| 9. Literatura | 18 |
| 10. Životopis | 22 |

SAŽETAK

Terapijska primjena koncentrata koagulacijskog faktora XIII

Ema Šćulac

Koagulacijski faktor XIII (FXIII) je faktor u koagulacijskoj kaskadi čija aktivacija dovodi do povezivanja fibrina i inhibitora fibrinolize u fibrinski ugrušak koji je manje podložan fibrinolizi. Deficijencija FXIII može biti posljedica nasljednog ili stečenog poremećaja te dovodi do produljenog krvarenja. Nasljedni oblik je rijetka koagulacijska bolest s prevalencijom 1 na 2 milijuna osoba. Stečeni manjak je češći oblik i karakteriziran je autoimunošću ili povećanom potrošnjom FXIII. Pacijenti s manjkom FXIII liječe se nadoknadom FXIII čime se sprječava ili zaustavlja krvarenje uzrokovano njegovim manjkom. U ovom radu smo retrospektivno analizirali indikaciju za primjenu koncentrata FXIII u KBC-u Zagreb u periodu od siječnja 2020. do ožujka 2021. godine. Prikupljeni su demografski podaci, dijagnoza prijema u bolnicu, indikacija za primjenu koncentrata FXIII, ishod liječenja, te klinika na kojoj su ispitanici liječeni. U navedenom razdoblju, ukupno je 24 ispitanika primilo koncentrat FXIII. Najčešće dijagnoze bile su aneurizma aorte, leukemije i limfomi, diseminirana intravaskularna koagulacija, ciroza jetre i zatajenje bubrega. Njih 21 (87,5%) imalo je kao indikaciju za terapiju koncentratom FXIII neki oblik krvarenja, dok je 10 (41,67%) zadovoljilo kriterije za masovno krvarenje. Postotak smrtnosti iznosio je 54,2%. Prije primjene terapije, aktivnost FXIII određena je u 16 (66,7%) ispitanika, a bila je snižena kod svih ispitanika s određenim FXIII. Manjak FXIII klinički je entitet koji je nedovoljno dijagnosticiran, često zbog normalnih koagulacijskih parametara, a njegova nadoknada može poboljšati kliničku sliku i ishod pacijenta.

Ključne riječi: faktor XIII, terapija, koagulacija, poremećaji krvarenja

SUMMARY

Therapeutic administration of coagulation factor XIII

Ema Šćulac

Coagulation factor XIII (FXIII) is a factor in the coagulation cascade whose activation leads to the binding of fibrin and fibrinolysis inhibitors into a fibrin clot that is less susceptible to fibrinolysis. FXIII deficiency can be the result of a hereditary or acquired disorder and leads to prolonged bleeding. The hereditary form is a rare coagulation disease with a prevalence of 1 in 2 million people. Acquired deficiency is the more common form and is characterized by autoimmunity or increased consumption of FXIII. Patients with FXIII deficiency are treated with FXIII replacement therapy, which prevents or stops bleeding. In this paper, we retrospectively analyzed the indication for the use of FXIII concentrate at the University Hospital Centre Zagreb, in the period from January 2020 to March 2021. We acquired demographic data, the diagnosis of admission to the hospital, the indication for the use of FXIII concentrate, the treatment outcome, and the clinic where patients were treated. A total of 24 patients received FXIII concentrate in the mentioned period. The most common diagnoses were aortic aneurysm, leukemia, and lymphoma, disseminated intravascular coagulopathy, liver cirrhosis and kidney failure. As an indication for FXIII concentrate therapy, 21 of them (87.5%) had some form of bleeding, while 10 (41.67%) met the criteria for massive bleeding. The percentage of mortality was 54.2%. FXIII activity was determined in 16 (66.7%) patients before therapy and was decreased in all patients with determined FXIII activity. FXIII deficiency is an underdiagnosed clinical entity, often due to normal coagulation parameters, and its replacement can improve the clinical picture and patient outcome.

Keywords: factor XIII, therapy, coagulation, bleeding disorders

1. UVOD

1.1 Građa i uloga faktora FXIII

Faktor XIII (FXIII) ili fibrin stabilizirajući faktor je koagulacijski faktor koji se aktivira pri kraju koagulacijske kaskade. Enzimski gledano, FXIII je protransglutaminaza, čijim cijepanjem nastaje aktivni oblik FXIII (FXIIIa). U tijelu ga nalazimo u plazmi i stanicama. Plazmatski FXIII, u svom zimogenom obliku (FXIII-A₂B₂), tetramer je koji se sastoji od dvije katalitičke podjedinice A (FXIII-A₂) i dvije nekatalitičke podjedinice B (FXIII-B₂). Podjedinica A sastavljena je od 732 aminokiselina i njena molekularna masa je 83,000. Sama podjedinica sastavljena je od pet domena (1). Katalitičkom aktivacijom, podjedinica A pretvara se u aktivnu transglutaminazu koja stabilizira fibrin. Smatra se da podjedinica A nastaje u stanicama podrijetla iz koštane srži. Podjedinica B sastavljena je od 10 kratkih ponavljajućih domena takozvane Sushi domene te se smatra da nastaje u jetri. Ona ima ulogu nosača i regulatornog proteina za podjedinicu A. U plazmi, podjedinica B može se naći u obliku kompleksa s podjedinicom A (FXIII-A) ili kao slobodni FXIII-B₂. Celularni FXIII sastavljen je od dvije podjedinice A (FXIII-A₂) te ga možemo naći u megakariocitima, trombocitima, monocitima i makrofazima (2).

Geni odgovorni za nastanak FXIII su F13A1 i F13B. Gen F13A1 nalazi se na kratkom kraku 6. kromosoma (p24-26) i sadrži 15 egzona koji kodiraju protein od 731 aminokiselina (3). Gen F13B nalazi se na dugom kraku 1. kromosoma (q32-32.1) i sadrži 12 egzona koji kodiraju protein od 641 aminokiselina (4),(5).

Zimogeni FXIII (FXIII-A₂B₂) aktivira se u plazmi u dva koraka. Prvi korak je proteolitičko cijepanje aktivacijskog peptida (AP-FXIII) trombinom (6). Sljedeći korak je vezanje Ca²⁺, koji potiče disocijaciju podjedinice B, čime nastaje aktivirani oblik FXIII (FXIIIa) (7).

Aktivacija FXIII počinje rano tijekom procesa koagulacije i dodatno se ubrzava vezanjem fibrinogena koji također potiče disocijaciju FXIII-B (8).

FXIII ima širok spektar supstrata (9) što upućuje na to da FXIII ima nekoliko funkcija, od kojih je najbolje istražena njegova funkcija u homeostazi i koagulaciji. Tijekom koagulacije trombin cijepa fibrinopeptide proizvodeći fibrinske monomere koji se polimeriziraju u fibrinska vlakna. FXIIIa zatim katalizira stvaranje veza između fibrinskih monomera što se naziva križno povezivanje. Točnije, dolazi do stvaranja veza između α i γ lanaca pri čemu nastaju α polimer i γ dimeri koji se dalje međusobno spajaju što dodatno stabilizira fibrinski ugrušak (10). Križno povezivanje povećava stabilnost ugruška te takav ugrušak ima povećanu rezistenciju prema fibrinolizi i silama smicanja te povećanu retenciju eritrocita tijekom kontrakcije ugruška (8). FXIIIa ima i antifibrinolitičku funkciju budući da radi križno povezivanje antifibrinolitičkih proteina, kao što su α_2 -antiplazmin (11), trombinom aktiviran inhibitor fibrinolize (engl. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) (12) i tip 2 inhibitor aktivatora plazminogena (13) na fibrin (8). Druga važna funkcija FXIII je pri cijeljenju rana, točnije, on ima ulogu u proliferaciji granulacijskog tkiva. Imobilizirani FXIIIa u tkivu rane potiče adheziju trombocita preko integrina, čime se stabilizira privremeni matriks (10). Također, kao fibronektin, FXIII križno povezuje molekule koje se vežu za integrine upalnih stanica. Posljedica toga je povećana adhezija upalnih stanica (10). Druge uloge FXIII uključuju aktivnost u koštanom metabolizmu, neoplazmama i trudnoći (10).

1.2 Stečeni i nasljedni manjak faktora XIII

Nedostatak FXIII može biti nasljedan i stečen te može rezultirati epizodama krvarenja. Karakterizira ih formacija nestabilnog fibrina i odgođeno krvarenje zbog preuranjene lize ugruška.

Nasljedni manjak posljedica je mutacija na F13A1 i F13B genima, a same mutacije mogu biti homozigotne i heterozigotne. Za sada, poznato je 112 mutacija koje rezultiraju varijabilnošću u kliničkoj slici. Homozigotni manjak FXIII ima prevalenciju 1 na 2 milijuna (14). U usporedbi s heterozigotima, homozigoti imaju težu kliničku sliku. Prva manifestacija manjka kod homozigota najčešće je krvarenje iz pupčane vrpce nakon rođenja, što se vidi u dvije trećine slučajeva (15). Drugi simptomi uključuju subkutano krvarenje, epistakse, mišićne hematome, krvarenje nakon operacija, odgođeno krvarenje, hemartroza, životno ugrožavajuća intrakranijalna krvarenja, spontani pobačaj i abnormalno cijeljenje rana (15), (16). Heterozigotne mutacije, iako se pojavljuju samo na jednom alelu, mogu uzrokovati blagi manjak FXIII. Smatra se da je aktivnost FXIII kod heterozigota 30-60% (16). Kliničkom slikom heterozigota dominiraju blagi simptomi i normalno ne krvare spontano, no tijekom provokacija, kao što je slučaj kod trauma ili operacija, mogu imati odgođeno krvarenje (16). Prevalencija heterozigotnosti nije točno utvrđena, no u Njemačkoj je procijenjena na 1:1000 (16).

Stečeni manjak FXIII može nastati zbog smanjene sinteze FXIII-B₂ u jetri (ciroza jetre) i povećane potrošnje FXIII (leukemija, upalne bolesti crijeva, sepsa, DIK, velike operacije, Henoch Schoenlein purpura, itd.) kao posljedica primarnih bolesti. Nedostatak FXIII mogu uzrokovati i stvaranje autoantitijela ili stvaranje inhibitora/aloantitijela (16). Stvaranje autoantitijela ili autoimuna deficijencija FXIII nije česta pojava. U većini slučajeva ona je idiopatska, no pojavljuje se i sekundarno kod autoimunih bolesti, tumora, hepatitisa, aneurizmi aorte, lijekova za tuberkulozu, itd. Takvi pacijenti krvare intramuskularno i subkutano u preko 60% slučajeva te se smatra da bi krvarenje moglo biti jače nego kod nasljednog manjka FXIII (17). Nastanak inhibitora ili neutralizirajućih protutijela rijedak je slučaj. Oni mogu nastati kod pacijenata s nasljednim manjkom FXIII koji primaju

nadomjesnu terapiju, de novo, u sklopu drugih bolesti (autoimune bolesti) ili kod kronične terapije lijekovima (izonijazid, fenitoin, ciprofloksacin). U ovim slučajevima krvarenje će se teže liječiti (16).

1.3 Dijagnoza nedostatka faktora XIII

Rutinska dijagnostika za koagulacijske poremećaje uključuje protrombinsko vrijeme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), fibrinogen i broj trombocita. Kod manjka FXIII, rutinskom dijagnostikom ne možemo potvrditi kliničku sumnju na manjak FXIII jer njegova aktivnost ne utječe na aktivnost ovih parametara (18). Međutim, u slučaju nedostatka FXIII, tromboelastogram pokazati će abnormalne rezultate (16). Komercijalno dostupni testovi za mjerenje koncentracije FXIII funkcionalni su testovi u kojima se koriste fotometričke ili fluorometrijske tehnike (19). Kod ovih tehnika postoji problem detekcije manjih razina FXIII (< 10 IU/dL) kod kojih testovi daju lažno veće rezultate. Pouzdanije metode, pogotovo kod niskih razina FXIII, su imunoenzimski testovi (ELISA) (19).

1.4 Liječenje nedostatka faktora XIII

Pacijenti s manjkom FXIII mogu primiti nadomjesnu terapiju FXIII u obliku koncentrata FXIII. Dostupne su dvije vrste nadomjesne terapije za nadoknadu manjka FXIII – plazmatski FXIII (pdFXIII) i rekombinantni (rFXIII). Oba preparata imaju dug poluživot (6.6-12 dana) (20), (21), a povijesno su se davali u dozama 15-30 IU/kg po potrebi ili profilaktički svakih 4-6 tjedana. Farmakokinetička doza za pdFXIII je 40 IU/kg, a za rFXIII 35 IU/kg (18). Plazmatski pdFXIII tetramerski je oblik FXIII (FXIII-A₂B₂) izdvojen iz ljudske plazme. Koncentrat se može davati neovisno o specifičnoj nasljednoj mutaciji budući da u sebi ima i A i B podjedinicu. Rekombinantni rFXIII sadrži samo FXIII-A₂ te se može

koristiti isključivo za nasljedne deficiencije A podjedinice FXIII (20). Za sada ne postoje klinička istraživanja kod pacijenata s nasljednom mutacijom B podjedinica. Također nije provedeno ni kliničko istraživanje za korištenje rFXIII u stečenim deficijencijama FXIII (18), (22). Sama primjena koncentrata može se komplicirati stvaranjem inhibitora koji predstavljaju izazov u liječenju (23). Kao dodatna terapija može se dati traneksamična kiselina oralno ili intravenski. Traneksamična kiselina onemogućuje vezanje plazminogena na fibrin čime će se smanjiti fibrinoliza. Također, smatra se da transfuzije trombocita mogu pomoći kod hemostatskih problema pacijenata s manjkom FXIII budući da se u trombocitima nalazi stanični oblik FXIII (FXIII-A₂). U slučaju nedostatka gore navedenih koncentrata FXIII, pacijent može primiti svježe smrznutu plazmu (SSP) i/ili krioprecipitat (18). Kod stečenog manjka zbog autoantitijela i inhibitora potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju, stoga se koriste kortikosteroidi, rituximab, ciklofosfamid intravenski imunoglobulini (IVIG). Također, kod takvih pacijenata bolje je dati koncentrat FXIII nego SSP ili krioprecipitat (16), (17).

2. ISPITANICI I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje uključilo je sve ispitanike koji su primili pdFXIII (Fibrogammin) u razdoblju od siječnja 2020. do ožujka 2021. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb).

Podaci o ispitanicima koji su primili pdFXIII preuzeti su u obliku Excel tablice iz Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju. Za svakog ispitanika prikupljeni su sljedeći podaci: demografski podaci, dijagnoza zbog koje je ispitanik liječen i komorbiditeti, klinika na kojoj je ispitanik liječen, podatak o krvarenju, aktivnost FXIII pri primjene terapije, količina primljenog pdFXIII i ishod bolesti. Podaci i anamneza ispitanika prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). Manjak FXIII odredili smo kao vrijednosti izmjenjenog FXIII manje od 0.70 kIU/L.

Primijenjena je bazična deskriptivna statistička analiza koristeći srednji i interkvartilni raspon kao distribucijsku funkciju.

Dio ispitanika boravio je i primio koncentrat FXIII na više odjela tijekom svoj boravka u bolnici. Odjel na kojem je ispitanik prvi put primio koncentrat uzet je za računanje raspodjele po odjelima tijekom statističke analize. Masivno krvarenje kod ispitanika definirano je kao (i) gubitak krvi koji prelazi cirkulirajući volumen krvi unutar 24h, (ii) gubitak 50% cirkulirajućeg volumena unutar perioda od 3h, (iii) gubitak krvi koji prelazi 150mL/min ili (iv) gubitak krvi koji zahtijeva transfuziju plazme i trombocita. Svi ispitanici koji su zadovoljavali gore navedene kriterije za masovno krvarenje ubrojani su u statističku analizu. Svi ispitanici imali su više od jedne dijagnoze te su u statističku analizu uvrštene po jedna dijagnoza svakog ispitanika za koju se smatra da je vodeća dijagnoza i uzrok manjka FXIII. Ako su dvije ili više dijagnoza mogle biti uzrok manjka FXIII sagledana je

ispitanikova anamneza i na temelju duljine bolesti te trenutka pojave manjka FXIII, odlučeno je koja dijagnoza će se uvrstiti u statističku analizu.

3. REZULTATI

U razdoblju od siječnja 2020. do ožujka 2021. godine, ukupno 24 ispitanika primilo je koncentrat FXIII. Medijan godina ispitanika je 55 godina (interkvartilni raspon (IQR) 39,5 - 69,5) i 11 ispitanika (45,8%) su žene (Tablica 1). Većina ispitanika imala je krvarenje tijekom boravka u bolnici (n=21, 87,5%), a 10 ispitanika (41,67%) zadovoljava uvjete za masivno krvarenje (Tablica 1.)

Sveukupno je u razdoblju od godine dana i tri mjeseca primijenjeno 429 jedinica pdFXIII. Medijan primijenjenih koncentrata po ispitaniku je bio 8 (IQR 5 – 22,5). Manjak FXIII utvrđen je kod 16 ispitanika (66,7%), dok ostatak (n=8, 33,3%) nije imao određenu razinu FXIII prije primjene koncentrata FXIII (Tablica 2).

Najviše ispitanika primilo je koncentrat u Zavodu za hematologiju (n=10, 41,6%), između kojih je troje primalo pdFXIII u ambulanti za hematološke i koagulacijske bolesti. Na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje kirurških bolesnika pdFXIII primilo je 8 (33,33%) ispitanika, a u Zavodu za intenzivnu medicinu 3 (12,5%). Na Zavodu za perinatalnu medicinu 1 ispitanik (4,16%) primio je pdFXIII, na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantacije 2 ispitanika (8,33%). Na Odjelu za aritmije i Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantacije, i tu su 2 (8,33%) ispitanika primila pdFXIII (Tablica 3).

Analiza dijagnoze ispitanika koji su primali koncentrat pdFXIII pokazala je da je najveći broj ispitanika imao aneurizmu aorte (5, 20,83%) i cirozu jetre, odnosno 4 ispitanika (16,66%). Tri ispitanika (12,5%) imala su diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), dva ispitanika (8,33%) kroničnu renalnu insuficijenciju i jedan ispitanik (4,16%) kronično odbacivanje bubrega. Dva ispitanika imala su leukemiju (8,33%) i dva limfom (8,33%). Po

jedan ispitanik imao je dijagnozu bolesti presatka protiv primatelja (GVHD), hlozni ascites i limforeju, te rekurentni sinusitis. Među ispitanicima postoji jedan bez vodeće dijagnoze koji je označen kao nepoznato (Tablica 4). Terapija koncentratom FXIII primijenjena je bez određivanja aktivnosti FXIII kod 3 ispitanika s aneurizmom aorte, 3 ispitanika s cirozom jetre, te jednoga ispitanika s DIK-om. FXIII također nije određen kod liječenja hloznog ascitesa i limforeje. (Tablica 4).

Od ukupnog broja ispitanika koji su primili koncentrat FXIII, njih 13 (54,2%) je preminulo. Kod preminulih, median dobi je 55 (IQR 22,5 – 70), a 5 ispitanika (38,46%) bilo je starijih od 65 godina. Žene čine 38,46% umrlih ispitanika (Tablica 5). Gledano po dijagnozama, najveća smrtnost je kod aneurizme aorte pri čemu te smrti čine 30,75% svih smrti. Slijede ispitanici s leukemijama i limfomima, DIK-om i cirozom jetre pri čemu smrt iz svake kategorije čini 15,38% svih smrti. Preostale smrti čine dijagnoze GVHD-a, kronično odbacivanje bubrega i nepoznata dijagnoza (Tablica 4).

Tablica 1. **Osnovna obilježja ispitanika**

| | |
|----------------------------------|----------------|
| Ukupan broj ispitanika | 24 |
| Žene (n(%)) | 11 (45,8) |
| Godine, median (IQR) | 55 (39,5-69,5) |
| - stariji od 65 godina (n (%)) | 9 (37,5) |
| Charlson indeks , median (IQR) | 3 (2-5) |
| Bilo koja vrsta krvarenja (n(%)) | 21 (87,5) |
| Masovno krvarenje (n(%)) | 10 (41,67) |

Tablica 2. **Količina primljenih jedinica i utvrđenog manjka FXIII u krvi**

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Primljene jedinice, median (IQR) | 8 (5-22,5) |
| Ispitanici s izvađenim FXIII (n(%)) | 16 (66,7) |

Tablica 3. **Odjeli (n(%))**

| | |
|---|-----------|
| Klinika za unutarnje bolesti | |
| Zavod za hematologiju | 10 (41,6) |
| Zavod za intenzivnu medicinu | 3 (12,5) |
| Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju | 1 (4,16) |
| Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju | 1 (4,16) |
| Klinika za anesteziologiju | |
| Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kirurških bolesnika | 8 (33,33) |
| Klinika za pedijatriju | |
| Zavod za perinatalnu medicinu | 1 (4,16) |

Tablica 4. **Korelacija dijagnoze ispitanika s izvađenim FXIII i smrtnim ishodom ispitanika**

| | Broj dijagnoza (n(%)) | Izvađen FXIII (n) | Smrt, udio smrtnosti (n(%)) |
|--|--------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Aneurizma aorte | 5 (20,83) | 2 | 4 (30,76) |
| Leukemije | 2 (8,33) | 2 | 1 (7,69) |
| Limfomi | 2 (8,33) | 2 | 1 (7,69) |
| GVHD | 1 (4,16) | 1 | 1 (7,69) |
| DIK | 3 (12,5) | 2 | 2 (15,38) |
| Stečena hemofilija A | 1 (4,16) | 1 | 0 (0) |
| Kronična renalna insuf. i odbacivanje bubrega | 3 (12,5) | 3 | 1 (7,69) |
| Ciroza jetre | 4 (16,66) | 1 | 2 (15,38) |
| Hilozni ascites | 1 (4,16) | 0 | 0 (0) |
| Rekurentni sinusitis | 1 (4,16) | 1 | 0 (0) |
| Nepoznato | 1 (4,16) | 1 | 1 (7,69) |

Tablica 5. **Smrtni ishod ispitanika**

| | |
|------------------------|--------------|
| Smrt (n(%)) | 13 (54,2) |
| Žene (n(%)) | 5 (38,46) |
| Godine, median (IQR) | 55 (22,5-70) |
| - stariji od 65 godina | 5 (38,46) |

4. RASPRAVA

Koncentrat FXIII i njegova nadoknada imaju veliku ulogu u liječenju pacijenata koji boluju od njegovog manjka. Nadoknada nije rezervirana samo za nasljedne i stečene autoimune poremećaje, nego i za manjak FXIII uzrokovanog povećanom potrošnjom ili smanjenom sintezom. U ovom istraživanju pokazali smo da je većina nadoknada FXIII primijenjena u bolesnika sa stečenim manjkom FXIII, uzrokovanog povećanom potrošnjom ili smanjenom proizvodnjom kao posljedicom primarnih bolesti.

Poluživot FXIII je između 7 i 14 dana, što ga čini koagulacijskim faktorom s najduljim poluživotom (18)., zbog čega se smatra da se njegove koncentracije sporo obnavljaju nakon povećane potrošnje, što dovodi do deficita (17). Deficit FXIII i kliničke manifestacije stečenog manjka povezuju se često s hemostatiskim promjenama, kao kod npr. operacija (24), no razlog manjka mogu biti i druga stanja i bolesti.

Heterozigoti s mutacijom FXIII ne krvare spontano, no u situacijama povećane potrošnje, kao u slučajevima traume, možemo u kliničkoj slici vidjeti odgođeno krvarenje. Biswas et al. (16) izračunali su da je prevalencija heterozigotnosti u Njemačkoj 1/1000 te smatraju da postoji veliki broj nedijagnosticiranih pacijenata koji bi mogli, ako ih se dijagnosticira, imati bolje preživljenje i klinički ishod u slučajevima traume te dobiti pravovremenu intervenciju i koncentrat FXIII. Predlažu i povećanje probira za heterozigotnost, što je u njihovom slučaju rezultiralo postavljanjem 40 dijagnoza heterozigotnosti.

Razine FXIII u krvi mogu se smanjiti i tijekom kirurških zahvata. Posljedično, pacijenti s povećanom potrošnjom mogu pokazivati znakove odgođenog poslije operativnog krvarenja. U razdoblju od 2014. do 2018. godine, Chuliber et al. (24) analizirali su 49 pacijenata za koje su sumnjali da imaju manjak FXIII zbog disproportionalnog

postoperativnog krvarenja. Svi pacijenti imali su uredne rutinske koagluacijske testove, a 55% pacijenata imalo je koncentracije FXIII manje od 50%.

Slučajevi diseminirane intravaskularne koagulacije često su praćeni niskim razinama više koagulacijskih faktora, no ne i izoliranim manjkom FXIII. U slučajevima kroničnog DIK-a, koji je izražen kod aneurizmi i tumora, treba posebno paziti i pratiti pacijente zbog povećane konzumacije i manjka FXIII. Takva sekundarna deficijencija opstaje zbog dugog poluživota i smanjene biosinteze FXIII (17).

Manjak FXIII uočen je također kod pacijenata s leukemijama, limfomima i GVHD-om. Takva deficijencija opisana je kod pedijatrijske populacije s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) i solidnim tumorima kao ne-Hodgkinov limfom (NHL), neuroblastom i rabdomyosarkom (25). Ostala istraživanja o stečenom manjku FXIII kod leukemija i limfoma većinom su prikazi slučajeva. Radova o povezanosti GVHD-a i smanjenih koncentracija FXIII nema puno. Pihusch et al. (26) mjerili su aktivnosti FXIII kod pacijenata s akutnim GVHD probavnog sustava. Među dobivenim rezultatima primijećeno je da su pacijenti s GVHD-om crijeva imali niže razine FXIII, dok pacijenti koji su imali samo GVHD jetre ili kože nisu imali niže mjerljive razine FXIII. Smanjene koncentracije FXIII pripisali su povećanoj potrošnji zbog upale i krvarenja.

Kontrola refraktornog krvarenja kod pacijenata s hemofilijom A (HA) težak je klinički izazov. Osim manjka faktora VIII, pacijenti s hemofilijom A mogu tijekom akutnog krvarenja imati i koegzistirajući manjak FXIII, za kojeg se smatra da nastaje njegovom povećanom potrošnjom (27). U prikazu slučajeva, Abdulrehman et al. (27) prikazali su 4 pacijenta sa stečenom HA i 3 s nasljednom HA koji su imali dokazani manjak FXIII za vrijeme epizoda krvarenja. Ukupan broj pacijenata sa stečenom HA iznosio je 7, no u

samo 5 pacijenata izmjerena je koncentracija FXIII, dok je ukupan broj pacijenata s nasljednom HA iznosio 15, a koncentracija je izmjerena kod 3 pacijenta. Troje pacijenta sa stečenom HA primili su koncentrat FXIII te postigli hemostazu i njihov kliničkih ishod je poboljšan. Osim koncentrata FXIII primali su i rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa), rekombinantni faktor VIII (rFVIII) ili aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa (APCC). Nitko od pacijenata s nasljednom HA i izmjerenim niskim FXIII nije primio nadomjesnu terapiju FXIII te su postigli hemostazu bez nje, a razine FXIII su se spontano vraćale u normalu paralelno s kliničkim poboljšanjem. Primijetili su također da se FXIII povećano troši kod pacijenata koji su dobili nadomjesnu terapiju FXIII te da je njegov poluživot nekoliko dana za razliku od utvrđenog vremena poluraspada pdFXIII koje je minimalno 6.6 dana. Ovaj prikaz slučajeva može se povezati s in vitro studijama koje su uspoređivale djelovanje kombinirane terapije FXIII i rFVIIa ili rFVIII i samostalno djelovanje rFVIIa ili rFVIII. Učinak je bio ubrzana aktivacija FXIII, povećana gustoća ugruška, smanjena propusnost ugruška i poboljšana stabilnost ugruška (28).

Tri pacijenta koja su opisana u ovom istraživanju i koji su primili pdFXIII, imala su vodeću dijagnozu zatajenja bubrega i odbacivanje bubrega. Svo troje imalo je dokazani manjak FXIII. O povezanosti razine FXIII u plazmi i bubrežnom zatajenju pisali su Carmassi et al. (29). U radu, mjerili su aktivnu podjedinicu FXIII (FXIIIa) pacijentima s kroničnom bubrežnom bolesti, uremičnim pacijentima na hemodijalizi i akutnim zatajenjem bubrega. U usporedbi sa zdravim kontrolama, pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću i pacijenti s uremijom na hemodijalizi imali su povišene koncentracije FXIIIa, dok su pacijentima s akutnim bubrežnim zatajenjem izmjerene blago smanjene aktivnosti FXIIIa. Mjerenje koncentracija FXIII kod 141 djeteta s bubrežnim bolestima pokazalo je različit raspon koncentracija FXIII kod različitih bubrežnih bolesti. Samo 8 pacijenata iz kohorte imalo je

kronično bubrežno zatajenje i snižene koncentracije FXIII. Osim skupine s kroničnim bubrežnim zatajenjem, snižen FXIII imale su skupine s Henoch-Schönleinov purpurnim nefritisom i teški slučajevi akutnog poststreptokoknog glomerulonefritisa. Točan uzrok manjka nije poznat, no postoji nekoliko teorija vezanih uz potrošnju, smanjenu sintezu i destrukciju (30). Penzes et al. (31), mjerenjem FXIII nakon hemodijalize, izmjerili su povećane koncentracije FXIII, dok su Kolb et al. (32) izmjerili smanjenu aktivnost FXIII koja se pripisala heparinu, koji je dan prije hemodijalize doveo do podcjenjivanja aktivnosti FXIII. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila veza između zatajenja bubrega i smanjenih koncentracija FXIII. Neke od mogućih hipoteza su povećana potrošnja zbog cijeljenja rana i stvaranja vezivnog tkiva ili povećana potrošnja zbog veće formacije fibrina na glomerularnoj membrani, no zasad ne postoji dovoljno radova iz kojih bismo mogli donijeti definitivni zaključak o mehanizmu smanjenja FXIII u zatajenju bubrega.

Jetra sudjeluje u sintezi mnogih koagulacijskih faktora, stoga kada osoba boluje od ciroze jetre može doći do smanjenja tih faktora. Smatra se da je jetra jedan od većih izvanhematopetičkih izvora FXIII te da smanjene koncentracije FXIII mogu doprinijeti težem krvarenju. U studiji u kojoj je sudjelovalo 111 pacijenata s cirozom jetre izmjerena je normalna koncentracija FXIII kod većine pacijenata. Smanjene koncentracije FXIII, ispod 50%, izmjerene su kod samo 7 pacijenata, od kojih su 3 imali Child C cirozu. Uz to, kod 11 pacijenata izmjerena je niža normalna koncentracija FXIII u rasponu od 50% od 75%. Pacijenti su se pratili tijekom 6 godina i prikazano je da su pacijenti kod kojih je utvrđena FXIII aktivnost manja od 50% imali značajno veći rizik krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta (33). Iako samo blago snižene razine FXIII možda nisu dovoljne za spontano krvarenje, one mogu doprinijeti simptomima krvarenja kod pacijenata s cirozom jetre i drugim abnormalnostima hematološkog sustava.

FXIII također može biti snižen u plazmi pacijenata s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. U studiji o aktivnosti FXIII kod pacijenata s ulceroznim kolitisom, 8 od 52 pacijenta imalo je aktivnost FXIII manju od 70% (34). Slična studija, ali o Crohnovoj bolesti, pokazala je da 48% od ukupno 31 pacijenta s Crohnovom bolešću ima smanjenu aktivnost FXIII ispod 70% (35). Tijekom aktivne faze bolesti može doći do smanjena koncentracije FXIII, vjerojatno zbog uloge FXIII u cijeljenju tkiva.

Indikacija za primjenu koncentrata FXIII ne uključuje samo bolesnike sa sniženim razinama FXIII. Iako točan mehanizam djelovanja nije opisan, primjena koncentrata FXIII može biti učinkovita u zaustavljanju limforeje kod bolesnika s razvijenim hloznom ascitesom ili hloznom pleuralnim izljevom (36), (37).

Postavljanje kliničke sumnje na manjak FXIII može biti izazovno jer rutinski koagulacijski testovi (PT, aPTT, fibrinogen i broj trombocita) ne ukazuju na manjak aktivnosti FXIII. Također, samo specijalizirani koagulacijski laboratoriji imaju opremu i potrebne agense za detekciju FXIII. Stoga treba aktivno tragati za pacijentima koji imaju simptome manjka FXIII.

5. ZAKLJUČAK

Koncentrat FXIII primjenjuje se relativno često u kliničkoj praksi. Kao što je vidljivo iz rada, postoji širok raspon indikacija za primjenu pdFXIII i ona nije ograničena samo na nasljedne poremećaje FXIII. Stoga ova studija naglašava važnost podizanja svijesti o manjku FXIII te postavljanju kliničke sumnje i testiranja pacijenata s nerazjašnjenim krvarenjima ili usporenim cijeljenjem rana i normalnim koagulacijskim parametrima kako se ne bi propustio utvrditi manjak aktivnosti FXIII.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici, izv. prof .dr. sc. Ani Boban, dr. med. što mi je svojom strpljivošću, znanjem, savjetima te uloženom vremenu pomogla pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i najbližima na podršci.

7. LITERATURA

1. Yee VC, Pedersen LC, Le Trong I, Bishop PD, Stenkamp RE, Teller DC. Three-dimensional structure of a transglutaminase: human blood coagulation factor XIII. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jul 19;91(15):7296-300. doi: 10.1073/pnas.91.15.7296. PMID: 7913750; PMCID: PMC44386.
2. Schroeder V, Kohler H. Factor XIII: Structure and Function. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Mar 28;42(04):422–8.
3. Ichinose A, Davie EW. Characterization of the gene for the a subunit of human factor XIII (plasma transglutaminase), a blood coagulation factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1988 Aug 1;85(16):5829–33.
4. Webb GC, Coggan M, Ichinose A, Board PG. Localization of the coagulation factor XIII B subunit gene (F13B) to chromosome bands 1q31-32.1 and restriction fragment length polymorphism at the locus. *Hum Genet*. 1989 Jan;81(2):157-60. doi: 10.1007/BF00293893. PMID: 2563250.
5. Bottenus RE, Ichinose A, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for the b subunit of human factor XIII. *Biochemistry*. 1990 Dec 25;29(51):11195-209. doi: 10.1021/bi00503a007. PMID: 2271707.
6. Takagi T, Doolittle RF. Amino Acid Sequence Studies on Factor XI11 and the Peptide Released During Its Activation by Thrombint. :7.
7. Hornyak TJ. Role of Calcium Ion in the Generation of Factor XI11 Activity? :8.
8. Byrnes J, Wolberg A. Newly-Recognized Roles of Factor XIII in Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Apr 7;42(04):445–54.
9. Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, Carter AM. Substrates of Factor XIII-A: roles in thrombosis and wound healing. *Clin Sci*. 2013 Feb 1;124(3):123–37.
10. Shi D, Wang S. Advances of Coagulation Factor XIII. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(2):5.
11. Fraser SR, Booth NA, Mutch NJ. The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α -2-antiplasmin cross-linking. 2011;117(23):5.
12. Valnickova Z, Enghild JJ. Human Procarboxypeptidase U, or Thrombin-activable Fibrinolysis Inhibitor, Is a Substrate for Transglutaminases. *J Biol Chem*. 1998 Oct;273(42):27220–4.
13. Jensen PH, Lorand L, Ebbesen P, Gliemann J. Type-2 plasminogen-activator inhibitor is a substrate for trophoblast transglutaminase and Factor XIIIa. Transglutaminase-catalyzed cross-linking to cellular and extracellular structures. *Eur J Biochem*. 1993 May;214(1):141–6.

14. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders: Factor activity level and bleeding severity in RBD. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):615–21.
15. Biswas A, Ivaskevicius V, Seitz R, Thomas A, Oldenburg J. An update of the mutation profile of Factor 13 A and B genes. *Blood Rev*. 2011 Sep;25(5):193–204.
16. Biswas A, Ivaskevicius V, Thomas A, Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency: Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hämostaseologie*. 2014;34(02):160–6.
17. Ichinose A. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev*. 2017 Jan;31(1):37–45.
18. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Apr 12;42(04):440–4.
19. Hsu P, Zantek N, Meijer P, Hayward C, Brody J, Zhang X, et al. Factor XIII Assays and Associated Problems for Laboratory Diagnosis of Factor XIII Deficiency: An Analysis of International Proficiency Testing Results. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Mar;40(02):232–8.
20. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood*. 2012 May 31;119(22):5111–7.
21. Nugent DJ, Ashley C, García-Talavera J, Lo LC, Mehdi AS, Mangione A. Pharmacokinetics and safety of plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia*. 2015 Jan;21(1):95–101.
22. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):415–24.
23. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice: Inhibitors of factors VIII, IX and XI. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):553–62.
24. Chuliber FA, Schutz NP, Viñuales ES, Penschsky DL, Otero V, Villagra Iturre MJ, et al. Nonimmune-acquired factor XIII deficiency: a cause of high volume and delayed postoperative hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020 Dec;31(8):511–6.
25. Wiegering V, Andres O, Schlegel PG, Deinlein F, Eyrich M, Sturm A. Hyperfibrinolysis and acquired factor XIII deficiency in newly diagnosed pediatric malignancies. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):e90-1. doi: 10.3324/haematol.2013.089045. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23753026; PMCID: PMC3729890.
26. Pihusch R, Salat C, Göhring P, Hentrich M, Wegner H, Pihusch M, et al. Factor XIII activity levels in patients with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

and acute graft-versus-host disease of the gut: Factor XIII and Acute Graft-Versus-Host Disease of the Gut. *Br J Haematol*. 2002 May;117(2):469–76.

27. Abdulrehman J, Houston BL, Chaudhry H, Rivard G, Teitel JM, Sholzberg M. Acquired haemophilia A and concomitant factor XIII consumption. *Haemophilia* [Internet]. 2019 May [cited 2022 Jun 16];25(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13690>.
28. Beckman JD, Wolberg AS. Mechanistic rationale for factor XIII cotreatment in haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2019 Nov [cited 2022 Jun 16];25(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13855>.
29. Carmassi F, Mariani G, Palla R, Fusani L, Bionda A, Molea N, Bianchi R. Coagulation factor XIII in patients with acute and chronic renal disease. *Nephron*. 1980;25(4):179-83. doi: 10.1159/000181784. PMID: 7374877.
30. Yoshioka K, Miyata H, Uraoka Y, Maki S. Plasma factor XIII levels in children with renal disease. *Nephron*. 1981;27(1):19-24. doi: 10.1159/000182014. PMID: 7219632.
31. Péntzes K, Hurják B, Katona É, Becs G, Balla J, Muszbek L. Terminal Phase Components of the Clotting Cascade in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodiafiltration or Hemodialysis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 10;21(22):8426.
32. Kolb G, Fischer W, Seitz R, Müller T, Egbring R, Lange H, Havemann K. Hemodialysis and blood coagulation: the effect of hemodialysis on coagulation factor XIII and thrombin-antithrombin III complex. *Nephron*. 1991;58(1):106-8. doi: 10.1159/000186388. PMID: 1857466.
33. Tacke F, Fiedler K, Depka M, Luedde T, Hecker H, Manns MP, et al. Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. *Liver Int*. 2006 Mar;26(2):173–81.
34. Bernerth K, Schiefke I, Liebscher K, Raczynski S, Kottmann T, Teich N. Factor-XIII activity in patients with mild to moderate ulcerative colitis and active bleeding: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2018 Dec;11(1):853.
35. Higaki S, Nakano K, Onaka S, Amano A, Tanioka Y, Harada K, et al. Clinical significance of measuring blood coagulation factor XIIIa regularly and continuously in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr 18;0(0):060606032707070.
36. Langer RM, Kahan BD. Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients1.: *Transplantation*. 2002 Sep;74(6):804–8.

37. Raghino A, Segoloni GP, Lasaponara F, Biancone L. Lymphatic disorders after renal transplantation: new insights for an old complication. *Clin Kidney J.* 2015 Oct;8(5):615–22.

8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Ema Šćulac i rođena sam 28.10.1997. u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom fakulteta sudjelovala sam u radu Linije za rijetke bolesti, STUDMEF-a i CroMSIC-a gdje sam obavljala funkciju lokalnog i nacionalno koordinatora za razmjene te tajnika Zagrebačke podružnice. Tijekom studiranja primila sam dvije Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici (2017./18. i 2019./20. godinu) te posebnu Dekanovu nagradu (2020./21. godinu). Govorim tečno engleski, njemački i danski. Za vrijeme studija sudjelovala sam na razmjenama u Poljskoj, Danskoj i Nizozemskoj.