

POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U SUDSKOJ MEDICINI

Jović, Juraj-Ban

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:933147>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Juraj-Ban Jović

POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI

U SUDSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Juraj-Ban Jović

POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI

U SUDSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Dražen Cuculić, dr. med.

Komentor: Dr. sc. Ivan Šoša, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 26.6.2017. na Zavodu za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakultet Sveučilišta u Rijeci , pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. VALTER STEMBERGA
2. Izv.prof.dr.sc.SANJA ŠTIFTER
3. Prof.dr.sc. KSENIJA LUČIN

Rad sadrži 26 stranica, 0 slika, 2 tablica, 0 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Draženu Cuculiću, te komentoru dr. sc. Ivanu Šoši na uloženom vremenu, trudu i na pomoći u ostvarivanju ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i roditeljima te bratu na uvijek pruženoj podršci. I naposljetku ovaj diplomski rad posvećujem prijatelju iz djetinjstva Ivanu Košaku, koji nas je prerano napustio.

Contents

1. UVOD	1
1.1. Hemostaza	1
1.2. Ravnoteža sustava koji održavaju krv u tekućem stanju	4
1.2.1. Sustav fibrinolize	4
1.2.2. Cirkulirajući antikoagulansi	4
2. SVRHA RADA	6
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	7
3.1. Sklonost krvarenjima	7
3.1.1. Poremećaji krvnih žila	7
3.1.2. Trombocitopenije	8
3.1.3. Poremećaji plazmatskih čimbenika zgrušavanja krvi	9
3.2. Sklonost zgrušavanju krvi	11
3.2.1. Duboka venska tromboza i plućna embolija	12
3.3. Diseminirana intravaskularna koagulacija	14
3.4. Prikaz slučaja	15

4.RASPRAVA	17
5. ZAKLJUČCI	20
6.SAŽETAK	22
7. SUMMARY	23
8. LITERATURA	24
9 ŽIVOTOPIS	26

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ADP- adenzin difosfat

TXA2 - tromboksan A2

TTP - Trombotična trombocitopenična purpura

LDH- laktat dehidrogenaza

VWF – von Willebrandov faktor

DVT – duboka venska tromboza

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

1. UVOD

1.1. Hemostaza

Pojam hemostaza može se doslovno prevesti kao zaustavljanje krvarenja.

Riječ je o složenom procesu održavanja krvi u tekućem stanju, a pri ozljedi krvnih žila o zaustavljanju krvarenja. U tom procesu sudjeluju različiti čimbenici, od kojih neki potiču, neki pak sprječavaju zgrušavanje.

Mehanizam zgrušavanja krvi može biti pokrenut traumom žilne stijenke i susjednih tkiva, ozljedom krvi, kontaktom krvi s oštećenim endotelnim stanicama, s kolagenom ili drugim tkivnim elementima izvan krvnih žila. Svi oni uzrokuju stvaranje aktivatora protrombina, koji dovodi do pretvorbe protrombina u trombin i pokreće iduće korake u kaskadi zgrušavanja.

Aktivator protrombina stvara se na dva načina koji su u neprekidnom međudjelovanju. Prvi je vanjski put koji započinje traumom žilne stijenke ili okolnih tkiva, a drugi je unutarnji put koji počinje u samoj krvi.

U oba slučaja središnju ulogu imaju proteini plazme zvani faktori zgrušavanja krvi. Većina tih faktora je označena rimskim brojem, a ako želimo naznačiti da je riječ o aktiviranom obliku dodamo malo slovo "a" iza rimske brojke.

Vanjski put zgrušavanja krvi aktivira se oštećenjem stijenke krvne žile ili tkiva izvan krvne žile. Oštećeno tkivo otpušta, tzv. tkivni faktor ili tkivni tromboplastin. Jedna njegova komponenta spaja se s koagulacijskim faktorom VII i u prisutnosti kalcijevih iona enzimski djeluje na faktor X te se formira aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X spaja se s fosfolipidima iz tkivnog faktora te s faktorom V stvarajući kompleks aktivatora protrombina. Ovaj kompleks u

nazočnosti kalcijevih iona dovodi do pretvorbe neaktivnog protrombina u trombin.

Unutarnji put započinje ozljedom same krvi ili izlaganjem krvi kolagenu iz oštećene žilne stijenke.

Ozljeda krvi ili dodir krvi s kolagenom izaziva aktivaciju faktora XII znanog i kao Hagemanov faktor te oslobađanje trombocitnih fosfolipida.

Aktivirani faktor IX djeluje zajedno s faktorom VIII, oslobođenim trombocitnim fosfolipidima te faktorom III iz trombocita na faktor X aktivirajući ga. Aktivacija se dalje odvija kao i kod vanjskog puta. Faktor X zajedno s faktorom V i fosfolipidima gradi kompleks aktivatora protrombina, koji pretvara neaktivni protrombin u aktivni trombin .

U samoj hemostazi sudjeluje nekoliko mehanizama, a to su kao što slijedi:

- grč žile,

Odmah nakon prekida kontinuiteta, dolazi do kontrakcije glatkog mišićja stijenke krvne žile. Svrha kontrakcije je smanjiti istjecanje krvi kroz razdor žile. Dolazi do lokalne miogene kontrakcije, potaknute ozljedom žilne stijenke. Kod manjih krvnih žila glavnu ulogu u nastanku kontrakcije imaju trombociti koji otpuštaju tromboksan A₂ (TXA₂), a koji djeluje konstriksijski. Naposljetku u procesu vazokonstrukcije sudjeluju i živčani refleksi potaknuti bolnim impulsima koji dolaze iz same žile ili okolnog tkiva.

- stvaranje trombocitnog čepa,

U trenutku dodira trombocita s oštećenom površinom žile dolazi do njihovog bubrenja, a s njihove površine počnu stršati izdanci. Dolazi do kontrakcije kontraktilnih bjelančevina i otpuštanja zrnaca punih aktivnih čimbenika. Trombociti također izlučuju velike količine adenozin difosfata (ADP) i TXA₂ koji

sudjeluju u aktivaciji susjednih trombocita te njihovom prijanjanju za već aktivirane trombocite. Prilikom procesa zgrušavanja krvi fibrinske niti se pričvrste za trombocite stvarajući trombocitni čep.

- formiranje ugruška,

U hemostazi je osim grča žile i stvaranja trombocitnog čepa bitno i formiranje krvnog ugruška. Prvi korak je formiranje aktivatora protrombina, a zatim slijedi poticanje pretvorbe protrombina u trombin. Nastali trombin djeluje kao enzim za pretvorbu fibrinogena u fibrinske niti koje umrežuju trombocite, krvne stanice i plazmu dovodeći do nastanka ugruška. Fibrinske niti osim što prijanjaju međusobno, prijanjaju i za oštećene stijenke krvnih žila omogućujući na taj način ugrušku da se prilijepi za otvor na stijenci krvne žile i zaustavi krvarenje. Nekoliko minuta od formiranja ugruška započinje i njegovo stezanje uzrokujući istiskanje tekućine iz ugruška. Tekućina na taj način istisnuta iz ugruška je lišena fibrinogena i faktora zgrušavanja što je razlikuje od plazme, a zove se serum.

Ugrušak se prilikom veće ozljede žile počinje stvarati već za 15-ak sekundi, a u manjih ozljeda za nekoliko minuta. Manji otvor ugrušak ispuni za 3 do 6 minuta. Nakon 20 minuta dolazi do stezanja ugruška što dovodi do dodatnog zatvaranja žile.

- urastanje vezivnog tkiva u ugrušak.

Sudbina samog ugruška može biti dvojaka: ili će u njega prodrijeti fibroblasti i stvoriti vezivno tkivo ili će doći do njegova otapanja (1,2,3).

1.2. Ravnoteža sustava koji održavaju krv u tekućem stanju

Za normalnu ravnotežu hemostaze bitno je da ozljeda krvne žile bude što prije zbrinuta i da sustav hemostaze drži krv unutar žile u tekućem stanju. Dva su važna sustava koji održavaju krv u tekućem stanju: sustav fibrinolize i cirkulirajući antikoagulansi.

1.2.1. Sustav fibrinolize

U sustavu fibrinolize središnje mjesto zauzima plazmin. Plazmin je proteaza čija je glavna uloga cijepanje fibrina, osim toga plazmin hidrolizira fibrinogen i nekoliko drugih čimbenika zgrušavanja. Plazmin nastaje pod utjecajem aktivatora plazminogena iz endotela krvnih žila, a može i iz drugih tkiva. Sustav fibrinolize aktiviraju određeni čimbenici sustava zgrušavanja, a to su faktor XII, faktor XI, kininogeni visoke molekularne težine i kalikrein.

Sustav fibrinolize aktivira više čimbenika, a neki od njih kao što su urokinaza i streptokinaza izolirani su i koriste se kao lijekovi za lizu ugrušaka. Fibrinolitički sustav regulira proces zgrušavanja.(1)

1.2.2. Cirkulirajući antikoagulansi

Ravnotežu između tekućeg stanja krvi i stvaranja ugruška održavaju i cirkulirajući antikoagulansi koji inhibiraju sustav zgrušavanja i sprječavaju stvaranje ugruška. Od njih najvažniji su antitrombin, protein C i protein S.

Antitrombin izravno inhibira cijepanje fibrinogena, istovremeno smanjujući raspoloživost trombina u aktivaciji drugih elemenata sustava zgrušavanja.

Protein S uzrokuje inhibiciju djelovanja enzima kompleksa odgovornog za stvaranje aktiviranog oblika faktora X i trombina. Protein C smanjuje inhibiciju aktivatora tkivnog plazminogena i tako pospešuje nastanak trombolize. (1,2)

2.SVRHA RADA

Svrha ovog rada je ukratko prikazati mehanizam hemostaze, kao i osvrnuti se na najčešće poremećaje hemostaze. U sklopu ovog diplomskog rada bit će i prikazan jedan slučaj trombotične trombocitopenične purpure kao reakcije na primjenu kontraceptivnog sredstva. Cilj ovog rada je skrenuti pozornost na poremećaje koagulacije koji iako ponekad zanemareni mogu dovesti do ozbiljnih posljedica po zdravlje pa čak i život pojedinca.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Sklonost krvarenjima

Kao što je već spomenuto, u procesu hemostaze sudjeluju stijenka ozlijeđene krvne žile, trombociti te čimbenici zgrušavanja krvi.

Jasno je da na svakoj od ovih razina može doći do poremećaja koji mogu uzrokovati hemoragijsku dijatezu odnosno sklonost krvarenju. (3)

3.1.1. Poremećaji krvnih žila

Skupina bolesti u kojoj do krvarenja dolazi zbog poremećaja u krvožilnim stijenkama skupno se zovu vaskularna ili netrombocitopenična purpura. Bolesti iz ove skupine najčešće uzrokuju manja krvarenja kao što su petehije ili purpure na koži odnosno na sluznicama.

Poremećaje krvnih žila najjednostavnije je podijeliti na prirođene (npr. Rendu-Osler-Weberov sindrom i Ehlers-Danlosov sindrom) koji su bitno rjeđi i stečene. U prošlosti, a pogotovo među pomorcima, bio je čest skorbut, manjak vitamina C. Bolest se između ostaloga očituje i petehijalnim krvarenjima. Petehije se mogu javiti i za vrijeme septikemije uzrokovane bilo kojim patogenom, a najučestalije su u bolesnika koji imaju meningokoknu sepsu. Važno je, među stečenim poremećajima stijenke žila spomenuti i senilnu purpuru – bolest karakteriziranu krvarenjima koja nastaju zbog atrofije vezivnog tkiva krvožilne stijenke u osoba starije životne dobi. Tu je korisno spomenuti još i Henoch-Schönleinovu purpuru (Alergijsku ili anafilaktoidnu purpuru) – vaskulitis koji

zahvaća pretežno male žilice i uglavnom se javlja u djece, a posljedica je taloženja imunih kompleksa s IgA u male arterije kože i drugih regija. (3,4,5,6)

3.1.2. Trombocitopenije

Tablica 1 Podjela trombocitopenija

Smanjeno stvaranje trombocita	Nasljedne: <ul style="list-style-type: none"> • Fanconijev sindrom • Wiscott- Aldrichov sindrom
	Stečene: <ul style="list-style-type: none"> • infiltracija koštane srži • aplazija koštane srži • manjak vitamina B12 • manjak folne kiseline • etanol, lijekovi, hormoni
Povećana razgradnja trombocita	Prirođene: <ul style="list-style-type: none"> • autoimunizacija majke • senzibilizacija majke trombocitnim antigenima djeteta
	Stečene: <ul style="list-style-type: none"> • idiopatska trombocitopenična purpura • trombotična trombocitopenična purpura • lijekovi • transfuzije krvi
Povećano izdvajanje trombocita	<ul style="list-style-type: none"> • hipersplenizam

Tablica 1 prikazuje 3 temeljna mehanizma nastanka trombocitopenija, a to su: smanjeno stvaranje trombocita, povećana razgradnja trombocita, povećano izdvajanje trombocita te bolesti i stanja koja nastaju kao posljedica tih mehanizama.

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je mikroangiopatija karakterizirana stvaranjem mikrotromba diljem mikrocirkulacije koji dovode do hemolitičke anemije, trombocitopenije i neurološke simptomatologije.

Obilježena je neimunološkim razaranjem trombocita. U žilicama dolazi do odlaganja fibrinskih niti koje dovode do oštećenja trombocita i eritrocita. Sama TTP može pak biti primarna ili sekundarna ako se javi kao komplikacija u sklopu drugih oboljenja kao što su različite zloćudne, infektivne ili imunološke bolesti. TTP također može biti posljedica liječenja kemoterapijom ili radioterapijom ili pak trauma. Stvoreni mikrotrombi opstruiraju male krvne žile mozga, bubrega te drugih organa izazivajući ishemiju i infarkte u navedenim organima te aktivaciju različitih citokina. Hemoliza nastaje zbog mehaničkog oštećenja eritrocita u malim krvnim žilama koje su opstruirane trombima. Trombocitopenija je potrošne prirode. TTP se očituje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičnom anemijom te različitim neurološkim simptomima koji mogu varirati od glavobolje, smetnji vida, epileptičkih napada, poremećaja svijesti, motoričkih ispada pa sve do kome. Od ostalih simptoma mogu biti prisutni bolovi u trbuhu, vrućica te određeni stupanj bubrežnog zatajenja. Na TTP treba posumnjati zbog indikativnih simptoma, praćenih trombocitopenijom i anemijom. Na dijagnozu TTP upućuje nalaz trombocitopenije i anemije s fragmentiranim eritrocitima u razmazu krvi, znaci hemolize koji uključuju snižavanje hemoglobina, povišene retikulocite i LDH, polikromaziju te nekonjugiranu hiperbilirubinemiju uz negativan Coombsov test. Liječenje se sastoji od plazmafereze i davanja kortikosteroida.

Makroskopski bolest karakteriziraju difuzna petehijalna krvarenja kože i sluznica. Na patohistološkim preparatima se nalaze hijalini mikrotrombi građeni pretežito od trombocita u arteriolama i kapilarama brojnih organa. (3,4,5,7,8)

3.1.3. Poremećaji plazmatskih čimbenika zgrušavanja krvi

Opisani su nasljedni poremećaji gotovo svih faktora zgrušavanja krvi. Načini na koji se nasljeđuju su razni, a među njima najčešća je hemofilija.

Hemofilije su česte nasljedne koagulopatije, a uzrokovane su nedostatkom faktora VIII u slučaju hemofilije A, odnosno faktora IX u slučaju hemofilije B.

Hemofilija A čini oko 80% svih slučajeva dok je hemofilija B bitno rjeđa i na nju otpada tek oko 20% svih hemofilija. Riječ je o nasljednim bolestima uzrokovanim mutacijama, delecijama ili inverzijama gena za faktor VIII ili IX. S obzirom da se ti geni nalaze na X kromosomu, od hemofilije oboljevaju skoro isključivo muškarci.

Hemofiličari krvare u tkiva, a krvarenje se javlja nakon određenog vremena od ozljede. U početku krvarenja javljaju se bolovi, uglavnom kao prvi znak krvarenja. Kronična ili ponavljana krvarenja u zglobove mogu uzrokovati sinovitis i artropatiju. Čak i neznatna ozljeda glave može kod čovjeka koji boluje od hemofilije izazvati intrakranijsko krvarenje, a krvarenje u korijen jezika može u bolesnika ugroziti život zbog sužavanja dišnih putova.

Disfunkcija trombocita uzrokovana nedostatkom von Willebrandova faktora (VWF) zove se Von Willebrandova bolest. Kod bolesnika se osim sklonosti modricama javljaju i blaga do umjerena krvarenja kože i sluznica, male posjekotine mogu u tih bolesnika ponavljano krvariti kroz više sati, dok su menstruacije obilne, a nakon manjih kirurških zahvata krvarenje uglavnom bude neobično obilno i dugotrajno. (3,4,5,9)

3.2. Sklonost zgrušavanju krvi

Skлонost zgrušavanju krvi očituje se u obliku tromboza i embolija.

Kod tromboze je riječ o postojanju ugruška na mjestu na kojem je i nastao, bez obzira radi li se o arterijskoj ili venskoj cirkulaciji. Arterijske tromboze najčešće nastaju kao posljedica oštećenja endotela. U venama pak zbog sporog toka krvi može doći do nagomilavanja pojedinih koagulacijskih faktora koji mogu potaknuti proces zgrušavanja krvi. Tromboembolija nastaje kad se kompletan ugrušak ili samo jedan njegov dio otrgne i dospije na neko drugo mjesto u krvožilnom sustavu.

U procesima odgovornima za sprječavanje koagulacije sudjeluju prostaciklin (PGI₂), antirombin III, protein C te proces fibrinolize. Prostaciklin nastaje iz arahidonske kiseline i osim što uzrokuje vazodilataciju, također i sprječava adheziju i agregaciju trombocita. Antitrombin je glavni fiziološki antikoagulans koji djeluje na način da veže trombin, te na taj način izravno inhibira cijepanje fibrinogena, istovremeno smanjujući raspoloživost trombina u aktivaciji drugih elemenata sustava zgrušavanja. Protein C smanjuje inhibiciju aktivatora tkivnog plazminogena i tako pospješuje nastanak trombolize. Fibrinoliza je proces tijekom kojeg dolazi do pretvorbe plazminogena u plazmin, koji pak zatim razlaže fibrin na male polipeptide.

Postoje dva oblika hiperkoagulacijskih stanja: primarni i sekundarni. Primarni su uglavnom nasljedni, a njihovo nasljeđivanje autosomno dominantno. Riječ je o jasno definiranim nedostacima pojedinih proteina antikoagulacijskog

mehanizma. Sekundarna su pak hiperkoagulacijska stanja različiti klinički poremećaji koji povećavaju rizik pojave tromboembolijskih incidenata.

Tablica 2 Glavni poremećaji antikoagulacijskih mehanizama

Primarni	Sekundarni
<ul style="list-style-type: none"> • manjak antitrombina III • manjak proteina S • manjak proteina C • manjkava fibrinoliza • manjak aktivatora plazminogena • funkcijski manjak plazminogena • smanjena koncentracija plazminogena • disfibrinogenemije 	<ul style="list-style-type: none"> • venski zastoj • trudnoća i puerperij • nefrotički sindrom • zloćudni tumori • oralna kontracepcijska sredstva • mijeloproliferativne bolesti

U tablici 2 navedeni su glavni poremećaji antikoagulacijskih mehanizama (1,3,4,5)

3.2.1. Duboka venska tromboza i plućna embolija

Duboka venska tromboza (DVT) je zgrušavanje krvi u dubokim venama udova ili u venama zdjelice. DVT je glavni uzrok plućne embolije. Rudolf Virchow je opisao trijas faktora koji uzrokuju koagulaciju, a to su: oštećenje endotela, hiperkoagulabilnost te venska staza.

Plućna tromboembolija je okluzija jedne ili više grana plućne arterije trombima koji se mogu stvarati bilo gdje u tijelu, ali najčešće u dubokim venama nogu ili venama zdjelice. Faktori rizika su stanja koja otežavaju povratak venske krvi, stanja koja dovode do oštećenja endotela krvne žile ili njegove disfunkcije, te hiperkoagulabilna stanja krvi. Većina plućnih tromboembolija su male i često asimptomatske. Ako su simptomi izraženi, oni su nespecifični te promjenjive učestalosti i jačine, ovisno o stupnju proširenosti plućne vaskularne okluzije i ranijoj kardiopulmonalnoj funkciji. Dijagnoza plućne embolije temelji se na nalazu ventilacijsko/perfuzijske scintigrafije, CT angiograma i plućne angiografije. Liječenje plućne embolije provodi se antikoagulansima, tromboliticima, a katkad se ugrušak mora ukloniti kirurški.

Na obdukciji se kod fatalne plućne tromboembolije nalaze trombi koji začepljuju jednu bilo lijevu bilo desnu glavnu granu plućne arterije ili u slučaju jašućeg embola nalazimo embolus koji je zapeo na račvištu plućne arterije. Riječ je o venskom trombu sastavljenom od eritrocita i isprepletenog fibrinskim vlaknima crvenkaste boje, a koji jednim svojim djelom pranja uz stijenku žile. Tipično adherirani tromb se izbočuje iz incizirane žile. Disekcijom dubokih vena nogu može se naći ishodišni tromb. Na patohistološkom preparatu u samoj plućnoj arteriji ili njenim ograncima nalazimo tromb. Ako je tromboembolija praćena hemoragičnim infarktom pluća u okolnom plućnom tkivu može se uočiti koagulacijska nekroza stijenki alveola s krvarenjem što vidimo kao brisanje strukture plućnog tkiva. U preostalim alveolama obično je prisutan edem i intraalveolarno krvarenje. (4,5,10,11)

3.3. Diseminirana intravaskularna koagulacija

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) poznata i kao potrošna koagulopatija je teški poremećaj zgrušavanja nastao kao posljedica aktivacije sustava zgrušavanja koji u početku dovodi do tromboza diljem mikrocirkulacije što za posljedicu ima potrošnju trombocita, čimbenika zgrušavanja i snažnu fibrinolizu, zbog čega dolazi do daljnjih krvarenja. DIK je uvijek sekundarna pojava, a klinički može biti riječ o akutnom ili kroničnom procesu. DIK se obično razvija nakon dodira tkivnog faktora kojeg nalazimo površini endotela te aktiviranih monocita s krvlju, čime se pokreće kaskada zgrušavanja. DIK se može javiti u tijeku komplikacija u porodiljstvu, kao što su npr. abruptio placentae, ili embolija amnionskom tekućinom. DIK je također moguća posljedica infekcija, posebno onih uzrokovanih gram–negativnim mikroorganizmima, koji luče endotoksin.

Maligne bolesti, a pogotovo adenokarcinomi gušterače i prostate koji luče mucin te akutna promijelocitna leukemija, u kojoj tumorske stanice otpuštaju tkivni faktor također mogu uzrokovati nastanak DIK-a. Šok bilo kojeg uzroka s ishemijskom ozljedom tkiva i ekspaniranjem tkivnog faktora također često uzrokuje DIK.

Težina komplikacija koje nastaju na organima ovise o uzroku i brzini samih promjena koje su uzrokovale DIK. Prognoza DIK-a je loša uz izuzetno visoku smrtnost od preko 50%.

Patološka dijagnoza DIK-a bazira se na nalazu fibrinskih mikrotromba u arteriolama, kapilarama i venulama više organa, a bez prisutnosti lokalne bolesti koja bi se mogla povezati s njihovim nastankom. Mikrotrombi su najčešće

prisutni u organima koji imaju velik protok krvi u odnosu na veličinu kao što su bubrezi i pluća. (4,5,12,13,14)

3.4. Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi od 19 godina zaprimljena je 13.12.2011. na Zavod za hitnu medicinu sa slikom smetenosti i ikterusa. Na Zavodu biva pregledana od strane infektologa i interniste. U anamnezi se doznaje da je inače zdrava, jedan mjesec prije započela s oralnom kontracepcijom Lindynette 20. Od 11.12. navodi da je bila gripozna, 3 dana nije ništa jela, tužila se na bol u trbuhu, temperatura 37-38°C. Pacijentica je uzimala Panadol tablete 3 puta po 2 tablete unazad zadnja 2 dana. Fizikalnim pregledom utvrđeno je da je bolesnica hipotona, eupnoična, ikterične kože i vidljivih sluznica te petehijalnih krvarenja po koži. Nakon primjene infuzije dolazi do porasta krvnog tlaka te je pacijentica pri prijemu na Jedinicu intenzivnog liječenja normotenzivna. Laboratorijski nalazi ukazuju na hemolitičku anemiju te akutno zatajenje jetre uz izrazitu trombocitopeniju. Acidobazni status govori u prilog blage metaboličke acidoze. U dogovoru s dežurnim infektologom uvodi se terapija kortikosteroidima, te dvije doze odvojenih eritrocita i dvije doze trombocita. Ordinirana je i diuretska terapija. Tijekom liječenja dolazi 14.12.2011. godine u 4:20h do iznenadnog zastoja srca i disanja te se pristupa kardiopulmonalnoj reanimaciji. Laboratorijski nalazi vađeni 30-ak minuta pred arest ukazuju na nagli razvoj jake metaboličke acidoze, akutnog bubrežnog zatajenja. Unatoč provedenoj reanimaciji dolazi do smrtnog ishoda u 5:30h.

Na obdukciji pronađene su sljedeće patološko anatomske dijagnoze:

- Thrombosis microvascularis disseminata (cordis, cerebri, renum, lienis et pancreatis),

- Haemorrhagiae subepicardiales, myocardii et lienis,
- Dilatatio cordis totius,
- Oedema cerebri et pulmonum,
- Hydrothorax et hydropericardium,
- Haemorrhagiae petechiales interdigitalis pedes utriusque,
- Anaemia haemolytica microangiopathica,
- Splenomegalia,
- Icterus.

Kao uzrok smrti navedena je Purpura trombotica thrombocitopenica.

Do nastanka trombotične trombocitopenične purpure došlo je zbog uporabe oralnog kontraceptiva Lindynette 20 koji se sastoji od 75 µg gestodena i 20 µg etinilestradiola.

4.RASPRAVA

Hemostaza je izuzetno važna zbog svoje uloge održavanja krvi u žilama u tekućem stanju, te sprječavanja iskrvarenja u slučaju oštećenja krvne žile. Poremećaji hemostaze mogu se očitovati kao sklonost krvarenju ili kao sklonost zgrušavanju krvi. Postoji mnoštvo različitih stanja i bolesti koji se mogu prezentirati kao povećana sklonost krvarenju ili sklonost zgrušavanju krvi. Iako su uzroci kao i patofiziološki mehanizmi nastanka tih stanja brojni i razni na kraju se očituju kao jedan od ova dva poremećaja hemostaze. Tako na primjer hemofilija nastaje zbog manjka faktora VIII ili IX, dok je Henoch-Schönleinova purpura vaskulitis. Unatoč svom različitom uzroku i jedna i druga bolest se prezentiraju krvarenjem, upravo zbog toga kod povećane sklonosti krvarenju važno je obratiti pozornost na tip krvarenja, popratne simptome kao i na uzrok krvarenja kako bi se točno odredila bolest koja se nalazi u podlozi te omogućilo ispravno liječenje osnovne bolesti.

Poremećaji hemostaze su često udruženi s drugim stanjima i bolestima. Dobar primjer su nastanci tromboembolija u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Također mnogi stariji bolesnici pate od nekog od poremećaja hemostaze, a sve veći broj starijih je na trajnoj terapiji varfarinom kako bi se spriječio nastanak ugrušaka. Takvim bolesnicima potrebno je precizno odrediti terapiju jer ako je doza lijeka premala još uvijek će biti prisutan povećan rizik nastanka tromba, a s druge strane ako je doza prevelika postojat će povećan rizik krvarenja.

Također, do krvarenja kod nekih bolesti kao što je slučaj kod sekundarne trombotične trombocitopenične purpore krvarenje može nastati zbog nekih drugih razloga kao što su tumori, lijekovi, trudnoća, infekcija HIV-om i drugo, a

što ako se na nju ne posumnja može dovesti do pogrešne dijagnoze, terapije te konačno i do tragičnog ishoda.

Osim hipokoagulabilnih stanja problemi mogu biti i hiperkoagulabilna stanja koja mogu biti potaknuta različitim uzrocima kao što su: trudnoća i puerperij, nefrotički sindrom, zloćudni tumori, venski zastoj, oralna kontracepcijska sredstva, mijeloproliferativne bolesti.

U današnje vrijeme sve je više slučajeva DVT-a, a koji mogu ukoliko se jedan dio tromba odlomi dovesti do po život opasnog stanja plućne tromboembolije. Razlozi zbog kojih je prevalencija DVT u porastu su različiti. Kod žena generativne dobi DVT može nastati kao nuspojava uzimanja oralnih kontraceptiva. Također do DVT-a može doći i zbog duljih razdoblja mirovanja, kao što je slučaj kod dužih preookeanskih letova ili kod imobilizacije nakon ozljede. Ako dođe do plućne tromboembolije važno je na temelju kliničke slike, fizikalnih znakova i anamneze postaviti sumnju na nju kako bi se s liječenjem počelo pravovremeno.

U samoj sudskomedicinskoj praksi značaj koagulopatija očituje se u slučaju iznenadnih smrti kao posljedica masivnih plućnih tromboembolija nastalih kao komplikacija DVT-a. Masivne plućne tromboembolije nastale kao posljedica začepjenja jedne od glavnih grana plućne arterije trombom u potpunosti ili kao posljedica jašućeg embolusa na račvištu plućne arterije uzrokuju naglu i iznenadnu smrt. Zbog brzog i iznenadnog nastupa smrti te nespecifičnih simptoma koji uključuju sinkopu, pad arterijskog tlaka, bol u grudima i gušenje postoji velik broj mogućih diferencijalnih dijagnoza. Iz toga razloga nekad do konačne dijagnoze možemo doći tek obdukcijom i pronalaskom venskog tromba

u plućnoj arteriji ili nekoj od njenih grana, te pronalaska ishodišnog tromba u nekoj od dubokih vena.

U slučaju sumnje na neku od koagulopatija važno je utvrditi o kojoj je bolesti riječ kako bi se moglo provesti uzročno, a ne samo simptomatsko liječenje, s obzirom da se na taj način liječenja uvijek postiže bolji uspjeh.

5. ZAKLJUČCI

- Bolesti iz skupine netrombocitopeničnih purpura najčešće uzrokuju manja krvarenja kao što su petehije ili purpure na koži odnosno na sluznicama.
- Poremećaje krvnih žila najjednostavnije je podijeliti na prirođene koji su bitno rjeđi i stečene.
- 3 temeljna mehanizma nastanka trombocitopenija su: smanjeno stvaranje trombocita, povećana razgradnja trombocita, povećano izdvajanje trombocita.
- Trombotična trombocitopenična purpura je sindrom kojeg karakteriziraju trombocitopenija, mikroangiopatska hemolitična anemija, neurološki simptomi vrućica i anemija, obilježena je neimunološkim razaranjem trombocita.
- Makroskopski trombotičnu trombocitopeničnu purpuru karakteriziraju difuzna petehijalna krvarenja kože i sluznica. Na patohistološkim preparatima se nalaze hijalini mikrotrombi građeni pretežito od trombocita u arteriolama i kapilarama brojnih organa.
- Hemofilije su nasljedne koagulopatije, koje su uzrokovane nedostatkom faktora VIII kod hemofilije A odnosno faktora IX kod hemofilije B.
- Sklonost zgrušavanju krvi očituje se u obliku tromboza i embolija.
- Kod tromboze je riječ o postojanju ugruška u nekoj krvnoj žili, a koji je na tom mjestu i nastao.
- Embolija nastaje kad se kompletan ugrušak ili samo jedan dio otrgne i dospije na neko drugo mjesto u krvožilnom sustavu.

- DVT je glavni uzrok plućne embolije.
- Plućna tromboembolija je okluzija jedne ili više grana plućne arterije trombima.
- Na obdukciji se kod fatalne plućne tromboembolije nalaze trombi koji začepuju jednu bilo lijevu bilo desnu glavnu granu plućne arterije ili u slučaju jašućeg embola nalazimo embolus koji je zapeo na račvištu plućne arterije.
- Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je teški poremećaj zgrušavanja nastao kao posljedica aktivacije sustava zgrušavanja koji u početku dovodi do tromboza diljem mikrocirkulacije što za posljedicu ima potrošnju trombocita, čimbenika zgrušavanja i snažnu fibrinolizu, zbog čega dolazi do daljnjih krvarenja.
- Prognoza DIK-a je loša uz izuzetno visoku smrtnost od preko 50%

6.SAŽETAK

Hemostaza je složeni proces u kojem sudjeluju endotel krvnih žila, sustav zgrušavanja, trombociti, sustav fibrinolize i cirkulirajući antikoagulansi, a čiji je cilj da krv unutar krvne žile bude u tekućem obliku. Prilikom zgrušavanja krvi odvijaju se 3 važna koraka. U prvom dolazi do kaskadne reakcije u kojoj sudjeluju brojni krvni koagulacijski faktori. U drugom koraku aktivator protrombina pospješuje pretvorbu protrombina u trombin. U trećem koraku trombin djeluje kao enzim za pretvorbu fibrinogena u fibrinske niti.

Skлонost krvarenju može nastati zbog poremećaja stijenke krvne žile, trombocitopenije ili poremećaja faktora koagulacije.

Skлонost zgrušavanju krvi očituje se u obliku tromboza i embolija. Kod tromboze je riječ o postojanju ugruška u nekoj krvnoj žili, a koji je na tom mjestu i nastao. Embolija nastaje kad se kompletan ugrušak ili samo jedan dio otrgne i dospije na neko drugo mjesto u krvožilnom sustavu. Arterijska tromboza najčešće nastaje kao posljedica oštećenja endotela. U venama pak zbog sporog toka krvi može doći do nagomilavanja pojedinih koagulacijskih faktora koji mogu potaknuti proces zgrušavanja krvi.

Ključne riječi: hemostaza, krvarenje, zgrušavanje, faktori koagulacije, trombotična trombocitopenična purpura

7. SUMMARY

Hemostasis is a complex process involving blood vessels endothelium, coagulation system, platelets, fibrinolysis system and circulating anticoagulants, with the aim of keeping blood inside the blood vessels in fluid form. Three important steps are happening during blood clotting. During first a cascade reaction occurs in which many blood coagulation factors are involved. During second step prothrombin activator facilitates prothrombin conversion to thrombin. During third step thrombin acts as a enzyme converting fibrinogen in fibrin threads.

The tendency to bleed can occur due to vascular wall disorders, thrombocytopenia, or coagulation factor disorders.

The tendency to blood clotting is manifested in the form of thrombosis and embolism. Thrombosis is a clot in the blood vessel at the site of its formation. The embolism occurs when a complete clot or just a part of the clot is released and reaches another place in the vascular system. Arterial thrombosis usually occurs as a result of endothelial damage. In the veins, due to the slow flow of blood, some coagulation factors may be accumulated which can trigger the blood clotting process.

Keywords: haemostasis, bleeding, coagulation, coagulation factors, thrombotic thrombocytopenic purpura

8. LITERATURA

1. T. Šoša i sur. Kirurgija. Medicinska biblioteka. Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2007.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija (dvanaesto izdanje), Medicinska naklada Zagreb, Zagreb, 2012.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija (sedmo izdanje), Medicinska naklada Zagreb, 2011.
4. Patologija. I. Damjanov, S. Jukić, M. Nola. Treće , prerađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb 2011.
5. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Ivančević Ž. i sur., Drugo hrvatsko izdanje, Placebo d.o.o.Split, 2010.
6. Feng D, Huang WY, Hao S, Niu XL, Wang P, Wu Y, Zhu GH, A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children, *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Mar 4;15(1):15.
7. Sever M, Zdravljenje trombotične trombocitopenične purpure – naše izkušnje, *Zdravniški Vestnik* 2008;77:I-105-9
8. Tasaki T., Yamada S., Nabeshima A., Noguchi H., Nawata A., et al., An autopsy case of myocardial infarction due to idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura, *Diagn Pathol.* 2015 May 29;10:52.
- 9, Sarah L, Prantik D, Gary B., Systemic Therapy In Acquired Haemophilia - A Single Institute Experience., *Ulster Med J.* 2016 Sep;85(3):187-192.
10. Pollard B.J., Lovelock H.A., Jones R.M., Fatal Pulmonary Embolism Secondary to Exsanguination, *Anesthesiology* 1983; 58: 373-374

11. Nakamura H., Miyoshi K., Adachi Y.,Fujioka S., Miwa K., et al., An Autopsy Case of Acute Pulmonary Embolism after Lung Cancer Surgery, *Yonago Acta medica* 2008;51:17–20
12. Goh Y.P., Lau K.K., Disseminated Intravascular Coagulation leading to Fetal Death in Utero and Uterine infarction, *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* November–December 2014; 64(S1):S42–S44
13. Logan S.W., Death associated with disseminated intravascular coagulation after hip replacement, *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 853-855
14. Wilde J. T., Roberts K. M., Greaves M., Preston F. E., Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and coagulation variables before death in patients in intensive care units, *J Clin Pathol* 1988;41:138-142

9 ŽIVOTOPIS

Juraj-Ban Jović rođen je 23.04.1992. u Rijeci. Osnovnu školu Turnić upisuje 1999. godine. Osnovnoškolsko obrazovanje završava 2007. godine, a iste godine upisuje i Salezijansku klasičnu gimnaziju u Rijeci, koju završava 2011. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2011. godine.