

# Urođena trombofilija

---

**Baumgartner, Petra**

**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:184:508684>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-26**



*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

Petra Baumgartner

UROĐENE TROMBOFILIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Petra Baumgartner

UROĐENE TROMBOFILIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr. med.
2. Prof. dr.sc. Sandra Milić, dr. med.
3. Prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.

Rad sadrži \_\_31\_\_ stranicu, \_\_2\_\_ slike, \_\_1\_\_ tablicu, \_\_54\_\_ literaturna navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Toniju Valkoviću, dr. med. na strpljenju, stručnim savjetima i vodstvu kroz oblikovanje ovog diplomskog rada.

Život živog bića je u krvi.

Lev. zak. 17,11

Čovjek bez obitelji je samo prazna ljuštura.

Obitelj je ono što nas ispunjava i daje snagu u životu.

Hvala mama, tata, Monika, Ines, Rahela, Roko i Josip što ste izvor moje snage kroz život.

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. Urođene trombofilije .....	3
3.1.1. Kratki pregled povijesti otkrića urođenih trombofilija.....	3
3.1.2. Epidemiologija .....	4
3.1.3. Nasljedni manjak antitrombina.....	6
3.1.3. Protein C.....	10
3.1.4. Protein S .....	13
3.1.5. Faktor V Leiden.....	16
3.1.6. Protrombin 20210G>A.....	18
4. RASPRAVA.....	20
5. ZAKLJUČCI .....	22
6. SAŽETAK.....	23
7. SUMMARY .....	24
8. LITERATURA .....	25
9. ŽIVOTOPIS .....	31

## POPIS KRATICA

AD- autosomno dominantno

AR- autosomno recesivno

APC- aktivirani protein C

AT- antitrombin

DVT- duboka venska tromboza

DIK-diseminirana intravaskularna koagulacija

FVL- faktor V Leiden

VTE- venska tromboembolija

PC- protein C

PF-purpura fulminans

PS- protein S

## 1. UVOD

Krv je viskozna tekućina koja kruži kroz organizam i obavlja mnoštvo funkcija od kojih su među najznačajnijima: respiracijska, nutritivna, transportna, ekskrecijska, obrambena i regulacijska (termoregulacijska, osmoregulacijska, regulacija acidobazne ravnoteže). (1) No osim navedenih uloga krv ima i izuzetnu sposobnost da se prilagođava specifičnim značajkama krvožilnog sustava: održava se u tekućem stanju unutar intaktnog krvožilnog sustava tj. u fiziološkim uvjetima, a zaustavlja vlastito istjecanje iz oštećenih/ prekinutih krvnih žila. (2) Navedeni proces naziva se hemostaza i u njemu sudjeluju same krvne žile, trombociti, plazmatski čimbenici koagulacije, sustav fibrinolize te njihovi inhibitori. (3) Normalno postoji homeostaza između tvari koje potiču koagulaciju tzv. prokoagulantnih tvari i antikoagulantnih tvari koje sprječavaju zgrušavanje, no cijeli niz nasljednih i stečenih poremećaja može poremetiti složeni proces hemostaze što za posljedicu ima nestanak ravnoteže između antikoagulantnih i prokoagulantnih procesa te nastanak pretjerane sklonosti krvarenju ili zgrušavanju krvi. (4,5) Pretjerana sklonost krvarenju naziva se hemoragijska diateza, dok pojam trombofilija obuhvaća sva stanja sa pojačanom sklonosti zgrušavanju krvi koja kao posljedicu ima predispoziciju za nastanak tromboza i embolija. (2,6) Trombofilije mogu biti primarne i sekundarne, u primarne se ubrajaju urođeni i nasljedni kvantitativni ili kvalitativni defekti prokoagulantnih i antikoagulantnih bjelančevina, a sekundarne čine stečena stanja koja povećavaju sklonost zgrušavanju kao npr. trudnoća, dugotrajna imobilizacija, zloćudne bolesti, neka specifična oboljenja. (7)



## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je na temelju dostupne znanstvene literature dati pregled urođenih trombofilija.

Cilj je prikazati genetsku podlogu, razjasniti patofiziološke mehanizme i posljedice navedenih poremećaja na sustav hemostaze , na cijeli organizam te potomke zahvaćenih jedinki.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Urođene trombofilije

Općenito pojam trombofilija podrazumijeva nasljedne i/ili stečene poremećaje mehanizma hemostaze koji predisponiraju razvoj tromboze. (8) Pojam nasljedne/naslijeđene trombofilije obuhvaća stanja u kojima genetska mutacija utječe na količinu ili funkciju proteina u sustavu koagulacije, a kao njihova posljedica nastaje povećana sklonost venskim i rjeđe arterijskim trombozama. Mutacije mogu dovesti do gubitka ili pretjerane funkcije proteina. Mutacije koje dovode do gubitka funkcije uključuju one koje zahvaćaju genetske poremećaje antitrombina (AT), proteina C (PC) i proteina S (PS). Suprotno njima, mutacije genetskog materijala faktora V Leiden (FVL) i protrombinskih gena 20210 A / G dovode do pretjerane aktivnosti navedenih proteina. (9)

##### 3.1.1. Kratki pregled povijesti otkrića urođenih trombofilija

Pojam trombofilija prvi put se spominje 1937. godine kada su Nygaard i Brown opisali petero slučajeva sa rekurentnim trombozama velikih i malih krvnih žila u ekstremitetima, bubrezima, srcu i mozgu. Oni prvi povezuju trombofiliju sa predispozicijom k trombozama. (10) Dvadesetak godina kasnije Jordan i Nandorff opisujući obiteljsku tendenciju trombozi pojmu dodaju i nasljednu komponentu. (11) 1965. Egeberg koristi pojam u opisu slučaja norveške obitelji kod koje kasnije otkriva nasljedni manjak antitrombina. To se smatra početkom monogenetske ere bolesti i po prvi put se ukazuje na važnost inhibitora koagulacije, no daljnje studije su otežane nedostatkom prikladnih testova i ograničenim uvidom u patofiziologiju

venskih tromboembolija. (2,12) 1983. Broekman i sur; kao uzrok trombofilije u tri nizozemske obitelji utvrđuju manjak proteina C (PC) i zaključuju da se radi o autosomno dominantno nasljeđivanju s promjenljivom ekspresivnošću. Ta studija uvodi nas u poligensku eru nasljednih trombofilija, a nadopunjava se nekoliko godina kasnije s otkrićem naslijeđenog nedostatka kofaktora PC, proteina S (PS). (13) Trombofilija uzrokovana manjkom antitrombina, PC i PS otkriva se kod 10-18% bolesnika sa tromboembolijom vena. (2) Daljnja potvrda višestrukih genetskih čimbenika za povećan trombotički rizik došla je s opisom rezistencije faktora VIII na aktivirani protein C (APC) 1993. od strane Björna Dahlbäcka. Dahlbäck je opisao fenomen lošeg antikoagulantnog odgovora na APC tj. rezistenciju na aktivirani PC u jedne švedske obitelji s visokom tendencijom venske tromboze. Pretpostavio je da je uzrok tome manjak prethodno nepoznatog kofaktora APC-u. (14) Kasnije je pokazao da je taj navodni "kofaktor" bio identičan koagulacijskom faktoru V i ubrzo nakon toga, nekoliko je laboratorija samostalno izvijestilo o osnovnom genetskom defektu: supstituciji DNA baze gvanina za adenin u genu faktora V na nukleotidnoj poziciji 1691, što je rezultiralo promjenom aminokiseline na poziciji 506. i nastankom tzv. faktora V Leiden. (15) Poort i suradnici kasnije su otkrili mutaciju protrombina na mjestu 20210G>A koja za posljedicu ima povišene razine protrombina koji djeluje prokoagulantno. (16) Od tada do danas došlo je do nekih promjena: identificirane su različite genetske varijante koje povećavaju rizik od VTE u većoj ili manjoj mjeri te se trombofilije se više ne smatraju autosomno-dominantnim bolestima, nego su mogući i drugi obrasci nasljeđivanja. (15)

### 3.1.2. Epidemiologija

Predispozicija za stvaranje ugrušaka može proizaći iz genetskih čimbenika, stečenih promjena u mehanizmu zgrušavanja ili, češće, interakcije između genetskih i stečenih čimbenika. (17) Od

kraja prošlog stoljeća došlo je do opsežnih istraživanja usmjerenih na genetske i stečene uzroke trombofilije iz razloga jer je tromboza danas jedan od najčešćih razloga smrti među mladim ljudima. Epidemiološke studije pokazale su povećani rizik za VTE u bolesnika s nasljednom trombofilijom, no oni se u najboljem slučaju otkrivaju tek nakon osobnog ili obiteljskog tromboembolijskog incidenta. Stvarna učestalost urođenih trombofilija ne može se točno odrediti. (13) Postoje podaci i mnogobrojne studije o prevalenciji urođenih trombofilija među simptomatskom populacijom tj. osobama koje su imale tromboembolijske incidente i neke studije provedene među asimptomatskim članovima obitelji s pozitivnom obiteljskom anamnezom, pa čak i nekoliko njih provedenih među općom populacijom. Tablica 1. prikazuje najčešće genetske uzroke trombofilija i njihovu prevalenciju u općoj populaciji, populaciji koja je imala tromboembolijske incidente i trombofiličnim obiteljima. (16)

Tablica 1. Najčešći uzroci urođenih trombofilija i njihova prevalencija. (Preuzeto iz literaturnog navoda br. 16)

<b>TROMBOFILIJA</b>	<b>PREVALENCIJA</b>		
	<b>OPĆA POPULACIJA</b>	<b>POPULACIJA S VTE</b>	<b>TROMBOFILIČNE OBITELJI</b>
Manjak antitrombina	0.0002-0.002%	1%	4%
Protein C manjak	0.2-0.4%	3-5%	6%
Protein S manjak	0.03-0.13%	1-5%	6%
Faktor V Leiden	1-15%	10-50%	45%
Protrombin 20210G>A	1-3%	6%	10%

### 3.1.3. Nasljedni manjak antitrombina

Nasljedni manjak antitrombina jedna je od prvih opisanih nasljednih trombofilija. (15) Postojanje antitrombinskog antikoagulanskog sustava koncipirao je 1905. godine Paul Moravitz, kada je opisao sposobnost plazme da neutralizira trombinsku aktivnost. (18) No tek je 1963. dokazana njegova prisutnosti u plazmi, a nedugo zatim, 1965. Egeberg je izvijestio o deficijenciji AT u obitelji koja ima mnoge članove koji boluju od venske tromboze. (12,19) Također, on je pretpostavio da se bolest nasljeđuje autosomno dominantno. (12)

Antitrombin se ubraja u alfa-2 globuline, dakle sintetizira se uglavnom u jetri, ima poluživot od oko 2,4 dana, a molekulska masa mu je 58 200 Da, i sadrži 432 aminokiseline. U krvi postoje dvije izoforme AT proteina- A izoforma koja čini 90-95% i B koja čini samo 5-10% i čija se fiziološka uloga još otkriva. (20) Multifunkcionalni je serpin tj. inhibitor proteaze serina koji u osnovi inhibira sve aktivne enzime koagulacijskog puta. (19) Djeluje na faktor IIa, faktor Xa i u manjoj mjeri na faktore IXa, XIa, XIIa,. (18) Sam po sebi AT je spor inhibitor, ali heparan sulfati, glikozaminoglikani prisutni na netaknutom endotelu izrazito potiču njegovo inhibicijsko djelovanje: brzo neutralizira trombin stvarajući između njih stehiometrijski kompleks trombin-antitrombina u kojem trombin ireverzibilno gubi enzimatsku aktivnost. (18,20) Osim antikoagulacijske funkcije ima i protupalnu ulogu koja je usko vezana uz njegovu interakciju s endotelom i sposobnost vezanja s endotelnim glikozaminoglikanima tj. vezanjem na heparan sulfat na endotelu, AT povećava proizvodnju prostaciklina koji posreduje opuštanje glatkih mišića i vazodilataciju i inhibira agregaciju trombocita. Također inhibicijom trombina i FXa se smanjuje trombin /FXa posredovano oslobađanje proupalnih citokina kao što je interleukina 6 i interleukina 8. (20)

Gen za trombin nalazi se na p kraku prvog kromosoma i dosad je opisano više od 80 različitih mutacija (točkaste, *missense*, *nonsense*, delecije) što pokazuje da je poremećaj izrazito heterogen. (13) Nasljeđuje se autosomno dominantno tj. postoji 50% šanse za prijenos djetetu ako jedan od roditelja ima mutaciju AT. Muškarci i žene jednako su pogođeni i nema rasne ili etničke sklonosti nasljeđivanju. (20)

Prevalencija u općoj populaciji varira prema različitoj literaturi, najčešće u rasponu od 1:600 pa do 1:5000. (3,21 ) Točna učestalost pokušavala se odrediti u više istraživanja no svako od njih ima neke nedostatke. Za ovoliko široki raspon stopa prevalencije je najistaknutija je činjenica da u nekim istraživanjima nije bilo ponovljenih određivanja AT-a utvrđenih u pojedincima kod kojih su pronađene niske vrijednosti AT aktivnosti. (20) Primjerice u studiji 1994. godine Tait i suradnici su proučavali koncentraciju antitrombina u 9.669 darivatelja krvi u Škotskoj. Kod sudionika studije, pronađeno je da 107 imaju sniženu početnu razinu AT <83 iu /dL i na kraju je kod 16 donora utvrđeno da imaju kongenitalni nedostatak AT. Studija je predložila prevalenciju nedostatka AT 1/600 no zbog sustavne pogreške u odabiru ispitanika i neponavljanja testiranja, a poznato je da mnogi pojedinci s niskom AT vrijednosti prilikom prvog testiranja imaju normalnu AT vrijednost na ponovljenom testiranju i zbog činjenice da dio ispitanika s niskom razinom aktivnosti imaju manjak tipa IIB tj. disfunkcionalni protein koji se ne otkriva pri korištenju samo antigenskih testova., kasnije su vrijednosti korigirane na ukupnu prevalenciju od 1/4400 za nedostatke tipa I AT i 1/630 za tip II. (13,16,21,22) Sljedeći izazov prilikom testiranja AT bez drugih kliničkih manifestacija jest da se razine AT mogu smanjiti u stanjima gubitka protein primjerice kod bolesnika s bolestima jetre, kao i teškom neishranjenosti, što može uzrokovati iskrivljene rezultate. (13)

Njegova sposobnost da ograniči koagulaciju kroz višestruke interakcije čini ga jednim od najvažnijih prirodnih antikoagulantnih proteina. (18) Postoje različiti podtipovi AT deficijencija i svi imaju u podlozi funkcionalni defekti ili niske razine AT u plazmi. ( 19)

#### Tip I – kvantitativni manjak antitrombina

Tip I manjka antitrombina rezultat je smanjene sinteze biološki normalnih molekula inhibitora proteaze. U tim slučajevima, antigena i funkcionalna aktivnost AT u krvi se smanjuje. Fiziološki značaj AT antikoagulacijskog sustava najbolje pokazuje rijetka, ali uvijek kobna intrauterina homozigotnost za AT nedostatak. (18) Niti jedan slučaj homozigotne AT deficijencije tipa I nije opisan, što upućuje na to da potpuni AT nedostatak nije u skladu s životom, a tu tvrdnju podupire i smrtonosni fenotip koji se opaža kod AT *knockout* miševa. (19) Vrijednosti su smanjene za oko 50 % u heterozigota. Molekularna osnova za ovaj poremećaj je obično mala delecija , točkaste mutacije i insercije manje od 22 baznih parova ili rijede brisanje većeg dijela AT gena. Baza podataka mutacije AT iz 1997. obuhvatila je 80 različitih mutacija u bolesnika s manjkom tipa I. (13)

#### Tip II- kvalitativni manjak antitrombina

Tip II AT nedostatak je proizveden od strane diskretnog molekularnog defekta unutar proteina. Dok je AT imunološka aktivnost normalna u ovom nedostatku, funkcionalna aktivnost plazme AT značajno je smanjena što dovodi do rizika od tromboze. (13) Pomanjkanja tipa II mogu se dodatno podklasificirati u tri tipa, ovisno o položaju mutacija i prema rezultatima različitih AT testova. (20)

*Tip IIa-* Tip IIa uzrokuju mutacije koje zahvaćaju regiju gdje se AT veže na svoju ciljnu proteazu trombin. Plazmatska koncentracija proteina je unutar referentnih vrijednosti: 112  $\mu$ g do 140 mikrograma/mL. (20)

*Tip IIb* karakterizira abnormalnost heparinske vezne domene AT, koja ometa AT aktivnost samo u prisutnosti heparina. (20) Ovaj tip je karakteriziran normalnim funkcionalnim i antigenskim razinama AT, ali ima znatno smanjenu interakciju između AT i heparina. (13) Za razliku od ostalih tipova ovaj tip može imati i negativnu obiteljsku anamnezu jer češće nastaje spontanim mutacijama. (3) Nedostatak tipa IIb mnogo je manje trombogeni nego kvantitativan tip I. (20)

*Tip IIc* su pleiotropna skupina mutacija u blizini reaktivne petlje, što može ometati pokretljivost reaktivne petlje nakon vezivanja heparina, čime se utječe na interakciju AT s trombinom. Varijante IIc pokazuju smanjenu razinu antigena mutiranog AT, što može biti uzrokovano smanjenom sintezom i sekrecijom, kao i povećanim katabolizmom. (3,20)

Pacijenti s AT nedostatkom imaju značajno povećani rizik od tromboembolije, od poznatih naslijeđenih trombofilija, nedostatak AT dovodi do najvećeg rizika čak 10 puta većim rizikom od VTE nego normalna populacija. (13,19) Iako su zabilježeni neki slučajevi arterijske tromboembolije kod osoba s nedostatkom AT, ta je povezanost mnogo slabija i sam nedostatak AT rijetko je povezan s moždanim udarom. (20,23) Trombotičke epizode su rijetke prije puberteta kod osoba s nedostatkom AT, štoviše neuobičajeni su trombotički incidenti tijekom prva dva desetljeća života, vjerojatno kao posljedica zaštitnih učinaka visokih razina drugog prirodnog inhibitora trombina,  $\alpha_2$ -makroglobulina. (13,17,20) VTE se počinju pojavljivati nakon puberteta, pri čemu se rizik značajno povećava s dobi. (13) Rizik se značajno povećava u dobi od 20 godina, a u dobi od 50 godina, oko 50% osoba s AT nedostatkom imalo je epizodu VTE. (20) VTE se karakteristično javlja kao duboka venska tromboza nogu i ruku i plućna



embolija, ali se može pojaviti i u neuobičajenim mjestima, kao što su venski sinusi, mezenterične, portalna, jetrene, bubrežne i retinalne vene. Oko 60% VTE u bolesnika s nedostatkom AT je spontano i nepovezano s drugim čimbenicima, a 40% je povezano s prolaznim čimbenicima rizika koji su pospješili nastanak tromboza. (20) S obzirom da neki stečeni čimbenici dodatno povećavaju rizik za VTE potrebno je obratiti pozornost i na takva stanja, primjerice trudnoću koja je sama po sebi fiziološko hiperkoagulabilno stanje. (24) Incidencija VTE kod trudnica s nedostatkom AT je visoka ako se ne daje antikoagulantna profilaksa. Od AT-deficijentnih žena koje nisu imale prethodne VTE, 31% će razviti prvu epizodu VTE tijekom trudnoće, a trudnice s prethodnim VTE, razvijaju novu epizodu VTE u 49%. Također epizoda VTE često se javljaju i nakon poroda. (20,24)

### 3.1.3. Protein C

Protein C je izolirao iz goveđe plazme Johan Stenflo 1976. godine. Funkcija samog proteina ostala je neprepoznata do nekoliko godina kasnije, kad 1982. Griffin i sur. u obiteljskoj studiji venske tromboze kao mogući uzrok navode nisku razinu proteina u plazmi. (25) Godinu dana kasnije 1983. Broekman i sur; kao uzrok trombofilije u tri nizozemske obitelji utvrđuju manjak proteina C i zaključuju da se radi o autosomno dominantno nasljeđivanju s promjenljivom ekspresivnošću. (13)

PC je serin proteaza ovisna o vitaminu K i sintetizirana u jetri. Krvlju cirkulira inaktivan. (26) Primarni učinak APC je da uz prisustvo kofaktora PS i kalcijevih iona proteolitičkom reakcijom koja zahtijeva fosfolipide dostupne na površini aktiviranih trombocita i endotelnih stanica inaktivira koagulacijske faktore V i VIII. Ovo zauzvrat sprečava daljnju generaciju trombina i konačno smanjuje stvaranje fibrinskog ugruška i povećava fibrinolizu kroz smanjenu aktivaciju

inhibitora fibrinolize koji se aktivira trombinom i inhibicijom inhibitora aktivatora plazmina tipa 3. (27) APC također djeluje u regulaciji upale. (19)

Uzrok nedostatka proteina C je mutacija u genu PROC koji se nalazi na kromosomu 2 i čini se da je usko povezan s genom za faktor IX. (13)

Postoje dva obrasca nasljeđivanja bolesti. Blaži heterozigotni oblik nedostatka PC nasljeđuje se na autosomno dominantno (AD). Teški oblici naslijeđeni su autosomno recesivnim (AR) načinom, što znači da su ljudi naslijedili dvije izmijenjene kopije gena PROC, bilo da su homozigoti za istu mutaciju ili složeni heterozigoti tj. mogu naslijediti različite promjene u svakom genu koje opet dovode do njegove nedjelotvornosti ili njegove smanjene koncentracije u plazmi. (26,28)

Učestalost asimptomatskog oblika je 1: 200-500 ljudi u općoj populaciji, dok se incidencija klinički značajnog nedostatka PC procjenjuje se na 1 na 20 000, a teškog nedostatka PC na oko 1 u 500.000-750.000 ljudi u općoj populaciji. (26,28) Varijabilnost rizika od simptomatskih VTE u nositelja mutacija PC mogu biti uzrokovani nepotpunom penetracijom poremećaja i utjecajem okoliša ili drugih genetskih kofaktora potrebnih za pokretanje trombotskih događanja. Nedostatak PC zahvaća muškarce i žene u jednakom broju i ne pokazuje rasne i etičke predilekcije. (26)

### 1. Autosomno dominantni manjak PC

Dva glavna podtipa AD oblika opisana su pomoću imunoloških i funkcionalnih testova. Više od 160 različitih genskih abnormalnosti povezano je s dva podtipa.

### Nedostatak tipa I – kvantitativni oblik

Najčešći oblik bolesti, bolesnici su heterozigotni, imaju smanjenu koncentraciju plazmatskog PC približno 50% od normalne. (13) To je količinski manjak PC i kao posljedica smanjene su njegova antigena i funkcionalna uloga. (3) Urođeni manjak PC dovodi 7 puta veće vjerojatnosti trombotskih incidenata. (8)

### Nedostatak tipa II – kvalitativni oblik

Pojedinci s statusom deficijencije tipa II imaju normalnu razinu plazmatskog PC sa smanjenom funkcionalnom aktivnošću. U ovom su poremećaju identificirane različite točkaste mutacije koje utječu samo na funkciju proteina. (13,3)

Klinički fenotip jednostavnog heterozigotnog nedostatka PC može se kretati od asimptomatske do snažne trombofilne predispozicije s recidivnim trombozama. Neki bolesnici s jednostavnim heterozigotnim nedostatkom PC dožive rekurentne ozbiljne epizode DVT, što je dovelo do venske insuficijencije i pojave posttrombotskog sindroma sa venskim ulkusima koji slabo zacjeljuju i teško ih je zbrinjavati i liječiti. Pretilosti je važan prognostički faktor za razvoj posttrombotskog sindroma u bolesnika s trombofilijom. Pored DVT i PE, bolesnici s heterozigotnim nedostatkom PC mogu razviti ishemijski arterijski moždani udar, mezenterijske tromboze i trombozu u trudnoći. (26,27)

## 2. Autosomno recesivni oblik bolesti

Homozigotni ili složeni heterozigotni oblik se pojavljuje iznimno rijetko, a razina PC u plazmi je ispod 1%. (3,29) Teški kongenitalni nedostatak PC manifestira se teškom trombozom,

sistemskim simptomima, ponekad i odmah nakon rođenja purpurom fulminans (PF) (Slika 1.).

(29)



Slika 1. Purpura fulminans. (Preuzeto iz literaturnog navoda br. 29)

PF je izrazito progresivno i životno ugrožavajuće stanje koje se manifestira pojavom hemoragijskih nekroza kože i diseminiranom intravaskularnom koagulacijom. (30) Mogu se pojaviti i gangrene kao posljedica stvaranja mikrotromba, Prognoza je slaba čak i kada se pacijent liječi svježe smrznutom plazmom, antikoagulansima i koncentratima pročišćenog PC.

(29)

#### 3.1.4. Protein S

Ubrzo nakon izvješća o PC, Richard DiScipio, student u Daviejevom laboratoriju u Seattleu, otkrio je još jedan protein koji ovisi o vitaminu K, koji je nazvan PS. Nekoliko godina kasnije

Walker je pokazao da PS funkcionira kao kofaktor APC-u u degradaciji faktora VIII. (32) 1984. godine Comp i Esmon opisali dvojicu braće kao prve pacijente s trombozom nastalom zbog urođenog nedostatka PS. Kasnije Björn Dahlbäck i Johan Stenflo opisuju prisutnost dva cirkulirajuća oblika PS, kao slobodni PS koji čini 30% -40% dok je ostatak dio kompleksa s regulatorom komplementa C4b-vezujućim proteinom (C4BP). ( 19) Slobodni služi kao APC kofaktor, dok vezani PS može lokalizirati negativno nabijene fosfolipidne membrane npr. one izložene na površini apoptotične stanice čime se osigurava lokalna kontrola aktivacije sustava komplementa. (32)

Geni za PS PROS 1 i PROS 2 se nalaze na trećem kromosomu. (13) 2000, Gandrille i sur. identificirali su 15 točkastih mutacija i 3 polimorfizma među 19 francuskih pacijenata. Kasnije je objavljena baza podataka poznatih mutacija gena PS, čiji se broj još uvijek povećava napretkom tehnologije i pojavom novih metoda detekcija promjena i na razini genoma (next generation sequencing, array). (33)

### Tip I

Klasični tip nedostatka PS povezan je s smanjenom razinom ukupnog S antigena (otprilike 50% normalne) i posljedično tome sa značajno smanjenim svim funkcijama proteina, posebice onima vezanima uz slobodnu izoformu proteina S. (3, 13)

### Tip II

Ovu vrsta nedostatka PS karakterizira normalna ukupna i slobodna količina proteina, ali njegova smanjena funkcionalnost. Zanimljivo, svih pet mutacija koje su izvorno opisane u tim pacijentima bile su *missense* mutacije smještene u N-terminalnom kraju molekule PS, što

uključuje domene koje djeluju u interakciji s aktiviranim PC. (13) Tip II je rjeđi i dijagnosticira se u oko 5% slučajeva mutacija PS. (16)

Heterozigotni nedostatak PS povezan je s 5-11,5 puta povećanim rizikom od VTE u obiteljskim ispitivanjima, ali to se nije moglo potvrditi u studijama baziranim na populaciji. (16) Obično se manifestira u odrasloj dobi s tromboembolijskim događajima. Većina simptomatskih pacijenata imala je različite kombinacije duboke venske tromboze (74%), površinski tromboflebitis (72%) i plućnu emboliju (38%), bilo sukcesivno ili istodobno. U pet slučajeva pronađena je tromboza na neobičnim mjestima, kao što su aksilarne, mezenterijske i cerebralne vene. Starost kod prvog trombotičkog događaja kretala se od 15 do 68 godina (srednja vrijednost, 28 godina), a u dobi od 35 godina vjerojatnost da još uvijek nema tromboze bila je samo 32%. (34) Rjeđe, može se prezentirati kao varfarinom inducirana nekroza kože. Varfarinom inducirana nekroza kože je rijetka komplikacija koja se javlja kod pojedinaca pod liječenih varfarinskim preparatima koji imaju trombofilnu povijest i osim s defektima proteina S povezana je i s manjkom ostalih faktora: PC i AT. (35) Kada je defekt PS prisutan u homozigotnom obliku ili zajedno sa drugim urođenim defektima prezentira se već u neonatalnoj dobi kao purpura fulminans. (13)



Slika 2. Varfarinom inducirana nekroza kože. (Preuzeto sa literaturnog navoda br. 34)

### 3.1.5. Faktor V Leiden

Povijest otkrića faktora V Leiden i otpornosti na APC započinje u 90-im godinama prošlog stoljeća kada je Dahlback sa suradnicima u nekoliko obitelji sa sklonošću trombozama identificirao nasljedni loš odgovor na antikoagulacijski učinak APC. (14) Otpornost na APC je definirana kao slaba antikoagulantna reakcija plazme na APC u testu zgrušavanja kao što je parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Abnormalni odgovor na APC povezan je s plazmatskim proteinom, koji je identificiran kao faktor V, jer kada je pročišćen ljudski faktor plazme V 4 puta veći od normalne koncentracije u plazmi, koja iznosi 76 nM, dodan u plazmu od pacijenta s teškom rezistencijom na APC, plazma bolesnika oporavila je svoju osjetljivost na APC. Stoga je zaključeno da faktor V djeluje kao kofaktor za antikoagulantni put APC. (36) Godinu dana kasnije Bertina i suradnici prepoznaju mutaciju koja dovodi do ovog stanja, te prvi opisuju defekt gena faktora V koji ga čini manje osjetljivim na inaktivaciju APC. (37) No još uvijek nisu sasvim jasni mehanizmi kojim dolazi do inaktivacije faktora V, a njih razjašnjava kasnije Kalafaris sa suradnicima. Oni su pokazali da se APC sekvencionalno cijepa faktor Va na Arg506, Arg306 i Arg679 mjestima, i pretpostavili su da cijepanje peptidnih veza na Arg506 olakšava izlaganje sljedećih mjesta cijepanja, Arg306 i Arg679. (38) Upravo ovo prvo je mjesto mutacije koje su otkrili Bertina i suradnici.

Faktor V Leiden je karakteriziran specifičnom zamjenom gvanina sa adeninom na nukleotidu 1691 u genu faktora V, koji dovodi do supstitucije aminokiselina glutamina za arginin na mjestu za cijepanje Arg506. APC zbog mutacije i posljedične pojedinačne supstitucije aminokiselina više ne prepoznaje ovo specifično mjesto te dolazi do izostanka cijepanja i faktor Va je otporan

na APC i deaktiviran je 10 puta manje nego normalno, što dovodi do povećanog nakupljanja trombina. Faktor V koji se cijepa na poziciji 506 također funkcionira kao kofaktor (zajedno s PS) za APC-posredovanu inaktivaciju faktora VIIIa. Gubitak ove antikoagulantne aktivnosti faktora V može doprinijeti i stvaranju trombina. (39) Mutirani faktor V se navodi kao faktor V Leiden jer su Nizozemski istražitelji iz grada Leiden prvi koji dokumentiraju mutaciju. (13)

Smatra se da je rezistencija na APC najčešći nasljedni nedostatak koji se može identificirati kod pacijenata s dubokom venskom trombozom. Faktor V Leiden je najčešći čimbenik genetskog rizika za VTE, koji se nalazi u 20-25% bolesnika s VTE i 50% bolesnika s obiteljskom trombofilijom. (13, 16, 39)

Heterozigotnost za faktor V Leiden javlja se u 3-5% bijele populacije dok je učestalost u crne populacije manja. Učestalost homozigotnosti za faktor V Leiden u bijeloj populaciji je približno 1 na 5000. (40)

Na pojavu tromboembolijskih incidenata kod nosioca mutacije faktora V Leiden utječe broj zahvaćenih alela, istodobno postojanje genetičkih i stečenih trombofilnih poremećaja i prisustvo okolišnih faktora rizika. (39) Primjerice u jednoj studiji gdje se pratio međusoban utjecaj više istodobnih genetskih defekata, prevalencija venskog tromboembolizma bila je 10,8% u heterozigotima za mutaciju faktor V Leiden, 16,0% u dvostrukim složenim heterozigotima za faktor V Leiden i mutaciju protrombina, 36,8% u homozigotima za faktor V Leiden i 40,0% u dvostrukim složenim heterozigotima za faktor V Leiden i naslijeđeni nedostatak PC i PS. (41) Faktor V Leiden je također povezan s 2 do 3 puta većim relativnim



rizikom za gubitak trudnoće, posebice u drugom i trećem tromjesečju. Povezanost s razvojem drugih opstetričkih komplikacija kao što je preeklampsija se još istražuje. (39, 42)

### 3.1.6. Protrombin 20210G>A

Druga najčešća, no ujedno i među posljednjim otkrivena, genetska abnormalnost koja uzrokuje nasljednu trombofiliju je mutacija protrombina. (13) Ona je otkrivena od strane Poorta i suradnika. Naime, 1996. Poort i suradnici su genetskom analizom protrombina u pojedinaca iz 28 obitelji s venskom trombozom i 100 normalnih odraslih otkrili promjenu u genetskom kodu koja uzrokuje da tijelo proizvodi previše protrombinskog proteina. Ta promjena uzrokovana je zamjenom gvanina adeninom na nukleotidu 20210 u genu za protrombin koja rezultira povećanim generiranjem navedenog proteina u plazmi. Njihov zaključak je da povišena koncentracija protrombina pogoduje nepotrebnom i neadekvatnom zgrušavanju krvi i nastanku tromboza, čime prisutnost alela 20210G>A koji dovodi do povišenih koncentracija protrombina postaje rizični faktor za trombozu. (13, 43,44,45)

Protrombin ili faktor II je protein u plazmi koji je potreban za normalno funkcioniranje hemostatskih mehanizama tj. potreban je za formiranje fibrina. Manjak protrombina dovodi do hemoragijske diateze tj do tendencije krvarenju, dok se akumulacija protrombina povezuje sa sklonošću trombozama. (44)

Trombofilija povezana s protrombinom nasljeđuje se na autosomno dominantan način. Prevalencija heterozigota za 20210G>A u bijeloj rasi ovisi o geografskoj distribuciji (npr. veća je u Španjolskoj) i za područje Europe iznosi 0.7 do 6.5.%. (13) Homozigotni oblik se smatra

neuobičajenim i ima prevalenciju od otprilike 1:10.000 pojedinaca. Mutacija protrombina 20210G>A jednako je česta u muškaraca i žena. (44)

Donedavno protrombinska varijanta 20210A povezivala se sa većim rizikom od rekurentne venske i arterijske tromboze. Ranije studije ukazuju na to da heterozigoti imaju 30 % veću razinu protrombina u plazmi nego normalni pojedinci i 2-5 puta veći relativni rizik za trombotske incidente. (44) No novije studije ukazuju da je ova mutacija sama po sebi zapravo slabi do srednji faktor rizika za VTE te da inducira VTE uglavnom u kombinaciji s drugim stečenim ili nasljednim faktorima rizika. Danas se smatra da samo homozigoti za navedenu mutaciju imaju znatno povećani rizik od VTE, te se kod njih približno 40% svih događaja VTE javlja se spontano, a kombinacija sa stečenim čimbenicima rizika za VTE ne povećava značajno rizik. (46) Suprotno prvotnim razmišljanjima da je mutacija protrombina povećani rizik za razvoj arterijske tromboze pokazalo da uz iznimku infarkta miokarda ne sudjeluje u nastanku arterijskih tromboza. U usporedbi sa neopterećenim pojedincima heterozigotni nositelji imaju gotovo peterostruko veći rizik od prvog infarkta miokarda u ranoj dobi. (46,47,48)

## 4. RASPRAVA

Tromboembolijska bolest zauzima značajan udio u pobolu i pomoru stanovništva, posebice mlađih osoba, te nasljedna trombofilija kao jedan od nedovoljno istraženih predisponirajućih čimbenika koji dovode do tromboembolijskih incidenata predstavlja velik izazov liječnicima. (13, 49) Izazov je koji se polako rješava i posljednjih godina dolazi do velikog napretka u razumijevanju kongenitalnih nedostataka koji predisponiraju trombozu, no ostaje otvoreno pitanje pravovremenog otkrivanja, postavljanja dijagnoze i liječenja. (13,16,19) Također naznačene su psihološke, socijalne i etičke dileme vezane uz testiranje trombofilije. (50) Ne postoji jednostavan test za urođene trombofilije, već je potreban velik broj često skupih postupaka da bi se došlo do konačne i točne dijagnoze. (2) Uz sve to postavlja se i pitanje koga testirati: pojedince koji su imali jedan ili više tromboembolijskih incidenata, njihove srodnike, trudnice sa učestalim trombozama ili asimptomatsku populaciju? Trenutačno najčešće testirane naslijeđene trombofilije uključuju nedostatke AT, PC i PS i prisutnost faktora V Leiden i protrombinske varijante 20210G>A. (15) Genetske varijacije poput faktora V Leiden i protrombinske mutacije, nedostatak PC, PS i AT povećavaju rizik od razvoja venskog tromboembolizma, no sami poremećaji su karakterizirani varijabilnom ekspresivnošću i nepotpunom penetrantnošću. Uz to sama predispozicija za stvaranje ugrušaka najčešće proizlazi iz interakcije između genetskih i stečenih čimbenika. (13,16,17) Važno je napomenuti da postoje različita stanja, primjerice avionski letovi, kirurški zahvati, koji mogu dovesti do tromboze kod inače asimptomatskih pojedinaca koji imaju neotkrivenu nasljednu sklonost trombozi. (13) Odgovor na pitanje kada je testiranje opravdano se još uvijek traži te postoji znatan broj preporuka i smjernica koje se međusobno razlikuju. Najčešće se predlaže testiranje u slučajevima pozitivne obiteljske anamneze VTE, rekurentne idiopatske tromboze tj. tromboze u dobi ispod 45 godina, u slučajevima istovremenih arterijskih i venskih tromboza, u slučaju

pojave tromboze i spontanih pobačaja te u slučaju pojave tromboze neobičnih lokalizacija, kumarinom inducirane nekroze kože i u slučaju neonatalne purpure fulminans. (2,8,51) Unatoč sve većem znanju o etiologiji venske tromboze, testiranje nasljedne trombofilije općenito ne mijenja tijek liječenja pacijenta s VTE uz pokoju iznimku, a ponekad može dovesti i do nastanka štetnih posljedica za testiranu individu. (13,52) Testiranje na nasljedne trombofilije je kontroverzno iz nekoliko razloga koji uključuju visoke troškove, psihološki utjecaj testiranja na asimptomatske rođake, nizak postotak pozitivnih testova i sam rizik od štetnosti nekih postupaka koji se izvode prilikom testiranja (provociranje VTE). (53) Iznimku predstavljaju pojedine asimptomatske žene u fertilnom razdoblju koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu VTE, kod kojih pozitivan test može dovesti do odluke o uzimanju antikoagulante profilakse tijekom trudnoće ili nakon poroda. Uz navedeno ponekad pozitivan rezultat testova na urođene trombofilije pomaže kliničarima u prilagodbi antikoagulacijskog režima. (54)

Smjernice se razlikuju i oko liječenja. Trenutni tretman za trombofilije uključuje i profilaksu s heparinom male molekularne težine i liječenje koje uključuje heparin, varfarin ili pročišćeni faktorski koncentrat. (13) Pacijentima sa urođenom trombofilijom i prvim VTE incidentom daje se antikoagulantna terapija u trajanju od pola godine. (2) Asimptomatski članovi obitelji iziskuju trajno praćenje i dugotrajniju antikoagulantnu profilaksu u slučaju izlaganja rizičnim situacijama kao npr. kirurškim zahvatima, dugotrajnim imobilizacijama i u slučaju trudnoće. (2,13) Također svima se preporuča izbjegavanje drugih faktora koji mogu povećati rizik za trombozu: debljina, visok krvni tlak, uzimanje oralnih kontraceptiva, povišene masnoće u krvi. (13)

## 5. ZAKLJUČCI

1. Nasljedne trombofilije kao čimbenik rizika za VTE su bitan problem u medicinskoj praksi, posebice u bolesnika mlađih od 45 godina kod kojih predstavljaju znatan uzrok pobola i pomora.
2. Posljedice VTE su ozbiljne, a utvrđeni genetički čimbenici rizika ne objašnjavaju ukupnu nasljednost za vensku tromboemboliju, što ukazuje da postoje genetički čimbenici rizika koje tek treba otkriti.
3. Postojeće genetičke čimbenike rizika ne smije se gledati izolirano nego isključivo u kombinaciji s drugim defektima i stečenim čimbenicima rizika za tromboembolijske incidente.
4. Potrebno je razviti preporuke za prikladan pregled, otkrivanje, dijagnozu i liječenje pacijenta s urođenim trombofilijama.
5. Testiranje na nasljedne trombofilije je kontroverzno iz nekoliko razloga koji uključuju visoke troškove, psihološki utjecaj testiranja na asimptomatske rođake, nizak postotak pozitivnih testova i sam rizik od štetnosti nekih postupaka koji se izvode prilikom testiranja (provociranje VTE).
6. Testiranje nasljedne trombofilije ne utječe na kliničko liječenje većine bolesnika s VTE, služi samo ograničenoj svrsi i ne smije se obavljati na rutinskoj osnovi nego zahtjeva sveobuhvatan pristup.
7. Razvoj testova koji bi prepoznali protrombotska stanja i njihova primjena sa drugim kliničkim faktorima mogla bi olakšati pristup pacijentima s urođenim trombofilijama i olakšati procjenu rizika za nastanak VTE kod njih.

## 6. SAŽETAK

Pojam trombofilija podrazumijeva nasljedne i/ili stečene poremećaje mehanizma hemostaze koji predisponiraju razvoj tromboze. Nasljedne/naslijeđene trombofilije obuhvaća stanja u kojima genetska mutacija utječe na količinu ili funkciju proteina u sustavu koagulacije, a kao njihova posljedica nastaje povećana sklonost venskim i rjeđe arterijskim trombozama. Mutacije mogu dovesti do gubitka ili pretjerane funkcije proteina. Mutacije koje dovode do gubitka funkcije uključuju one koje zahvaćaju genetske materijale antitrombina, proteina C i proteina S. Suprotno njima, češće su mutacije genetskog materijala faktora V Leiden i protrombinskih gena 20210 G>A koje dovode do pretjerane aktivnosti navedenih proteina. Urođene trombofilije dovode do povećanog rizika za VTE, a neke i do povećanog rizika za arterijske tromboze i do trombotskih komplikacija u trudnoći. Najteže komplikacije su: purpura fulminans, kumarinima uzrokovana nekroza kože, posttrombotski sindrom te smrt. Smjernice za testiranje na urođene trombofilije razlikuju se kod različitih autora te se zbog postojanja brojnih psiholoških, socijalnih i etičkih dilema ove pretrage preporučaju samo u racionalnim situacijama. Trenutni tretman za trombofilije uključuje profilaksu s heparinom male molekularne težine i liječenje koje uključuje heparin, varfarin ili koncentrate pročišćenih faktora.

Ključne riječi: urođene trombofilije, tromboembolijski incidenti, antitrombin, faktor V Leiden

## 7. SUMMARY

The term thrombophilia implies inherited and /or acquired disorders of hemostatic mechanisms that predispose the development of thrombosis. Hereditary / inherited thrombophilia includes conditions in which the genetic mutation affects the amount or the function of proteins in the coagulation system, and as their consequence occurs an increased tendency to venous and arterial thrombosis. Mutations can lead to loss or gain of protein function. Mutations that lead to loss of function include antithrombin, protein C and protein S genes. More frequent is factor V Leiden mutation and the prothrombin genes 20210 G> A mutation, that results in excessive activity of this proteins. Inborn thrombophilia leads to increased risk for VTE, sometimes to increased risk for arterial thrombosis and for thrombotic complications during pregnancy. The worst complications are: purpura fulminans, coumarin caused skin necrosis, postrombotic syndrome and death. Guidelines for testing on inherited thrombophilia differ in various authors, and because of the numerous psychological, social and ethical dilemmas it is only recommendent in rational situations. Current treatment for thrombophilia includes low molecular weight heparin prophylaxis and treatment of VTE with heparin, warfarin or purified factor concentrate.

Key words: inherited thrombophilia, thromboembolic events, antithrombin, factor V Leiden

## 8. LITERATURA

1. Priručnik za vježbe iz fiziologije, neurofiziologije i imunologije. Katedra za fiziologiju, imunologiju i patološku fiziologiju. Rijeka: Medicinski fakultet, 2001; 1-3.
2. Bakić M. Trombofilije dijagnostika i tretman. *Acta Fac.Mec.Naiss.* 2002;19(2):120-27.
3. Vrhovac B. Interna medicina: krvotvorni sustav i zloćudni tumori. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; 918:20.
4. Guyton CA, Hall EJ. Medicinska fiziologija: Hemostaza. Zagreb: Medicinska naklada; 2014;451-61.
5. Majerović M, Boban A, Premužić M, Radić D, Knežević-Štromar I, Ladić A et al. Hemostatski poremećaji ciroze jetre.. *Liječ Vjesn.* 2016;138:272:81.
6. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada 2008;323-25.
7. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija: poremećaji sastava i funkcije krvi i krvotvornih organa. Zagreb: Medicinska naklada. 2011; 847-48.
8. Labar B, Hauptmann E. Hematologija: bolesti koagulacije. Zagreb: Školska knjiga, 2007; 322:25.
9. Angelillo-Scherrer A, Nagler M. Thrombophilieabklärung: Update, Guidelines in den Grauzonen. *Therapeutische Umschau.* 2016; 73(10), 626:34.
10. Nygaard KK, Brown GE. Essential thrombophilia: report of five cases. *Arch Intern Med.* 1937;59(1):82-106.
11. Jordan FLJ, Nandorff A. The familial tendency in thrombo-embolic disease. *Acta Med Scand.* 1956;156:267-75.
12. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516–30.
13. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal.* 2006,4:15.



14. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1004–8.
15. Middeldorp S, Coppens M. Evolution of thrombophilia testing. *Hematologia*. 2013;17: 26-37.
16. Koenderman JS, Reitsma PH. Inherited Thrombophilia: Past, Present, and Future Research. *Intech*. Pristupljeno: 1.6.2017. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/thrombophilia/inherited-thrombophilia-past-present-and-future-research> [internet]
17. Bilic E, Kos T, Čulić S. Tromboembolije u djece. *Paediatr Croat*. 2013; 57(Supl 1): 185-91.
18. Negreva M, Georgiev S, Prodanova K, Nikolova J. Early changes in the antithrombin and thrombin-antithrombin complex in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiol Res*. 2016;7(3):89-94.
19. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112:19-27.
20. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14: 1229–39.
21. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994; 87: 106–12.
22. Wells PS, Blajchman MA, Henderson P et al. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: a cross-sectional study. *Am J Hematol*. 1994; 45: 321–4.
23. Soare AM, Popa C. Deficiencies of proteins C, S and Antithrombin and factor V Leiden and the risk of ischemic strokes. *Journal of Medicine and Life*. 2010; (3) 3; 235-38.

24. Husar D, Đelmiš J. Trombofilija i njezin utjecaj na ishod trudnoće. *Gynaecol Perinatol.* 2008;17(3):150–56.
25. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1370-3.
26. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14:1214–21.
27. Dreyfus M, Ladouzi A, Chambost H, Gruel Y, Tardy B, Ffrench P et al. Treatment of inherited protein C deficiency by replacement therapy with the French purified plasma-derived protein C concentrate. *Vox Sanguinis.* 2007;93(3):233-40.
28. Kang S. Protein C deficiency. NORD (National Organization for Rare Disorders). [Internet] (Pristupljeno: 1.6.2017.) Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/protein-c-deficiency/>
29. Tairaku S, Taniguchi-Ikeda M, Okazaki M, Noguchi Y, Nakamachi J, Mori T et al. Prenatal genetic testing for familial severe congenital protein C deficiency. *Human Genome Variation.* 2015;15017.
30. Mukherjee D, Pal P, Kundu R. Purpura Fulminans due to acquired protein C deficiency. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(6): 637.
31. D'Angelo A, Viganò D'Angelo S. Protein S deficiency. *Haematologica.* 2008;93:498-1.
32. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984;74:2082–8.
33. Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S et al. Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):918.

34. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1987;106(5):677-82
35. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, Polychonidis A. Warfarin induced skin necrosis. *Ann Dermatol.* 2014; 26(1): 96–98.
36. Shen L, Dahlback B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem.* 1994; 269(29):18735-8.
37. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369:64 – 67.
38. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG: Characterization of the molecular defect in factor V R506Q. *J Biol Chem.* 1995;270(8):4053-7.
39. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine.* 2011; (13)1:16.
40. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016;91(1):46-9.
41. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K et al. Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12(8):713-20.
42. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, Csorba R, von Tempelhoff GF, Galazios G. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(1):45-50.
43. Eikelboom, J. W.; Ivey, L.; Ivey, J.; Baker, R. I. Familial thrombophilia and the prothrombin 20210A mutation: association with increased thrombin generation and unusual thrombosis. *Blood. Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 1999; 10(1):1-5.
44. Varga EA, Moll S. Prothrombin 20210 Mutation (Factor II Mutation). *Circulation.* 2004;110:15-8.

45. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;15;88(10):3698-703.
46. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S; van Pampus ECM, Koopman MMW, Hamulyák K et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1932-37.
47. Butt C, Zheng H, Randell E, Robb D, Parfrey P, Xie Y. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction. *Blood*. 2003;101(8):3037-41.
48. Kujovich JL. Prothrombin-Related Thrombophilia. 2006. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (Ed) *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2017. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1148/>
49. Van Sluis GL, Sohne M, El Kheir DY, Tanck MW, Gerdes VEA, Buller HR. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2182:7
50. Stegnar M. Thrombophilia screening--at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(Suppl 1):105-13.
51. Mitić G. Integrative approach to the patient with thrombophilia. *J Med Biochem*. 2014;33:47–57.
52. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:154–64.

53. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:275–81
54. Vagdatli E, Serafimidou O, Pantziarela E, Tsikopoulou F, Mitsopoulou K, Papoutsi A. Prevalence of thrombophilia in asymptomatic individuals with a family history of thrombosis. *Hippokratia*. 2013; 17;4:359-62.

## 9. ŽIVOTOPIS

Petra Baumgartner rođena je 22.06.1992. u Čakovcu, a sa obitelji živi u Čestijancu. Pohađala je osnovnu školu u Svetom Martinu na Muri, nakon toga Gimnaziju Čakovec i trenutno završava školovanje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci kao studentica 6. godine medicine. Tokom školovanja 4. godine djelovala je kao demonstrator na Zavodu za fiziologiju i imunologiju, a posljednju godinu i kao voditelj demonstratora. Sudjelovala je u vođenju projekta Bolnica za medvjediće, te organizaciji 5., 6., 7., i 8. studentskog kongresa: Prehrana i klinička dijetoterapija. Kao aktivni sudionik učestovala je na Kongresu hitne medicine 2016. godine i na Kongresu prehrane i kliničke dijetoterapije 2017. godine. Član je studentskih organizacija CroMSIC i FOSS MedRi u sklopu kojih je pomagala organizaciju i volontirala u različitim javnozdravstvenim i studentskim projektima.