

# Duboka venska tromboza u djece s malignim bolestima

---

**Despotović, Marta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:184:080465>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*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

Marta Despotović

DUBOKA VENSKA TROMBOZA U DJECE S MALIGNIM BOLESTIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marta Despotović

DUBOKA VENSKA TROMBOZA U DJECE S MALIGNIM BOLESTIMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

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

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
2. doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Rad sadrži 33 stranica, 5 slika, 4 tablice, 22 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvalna sam svima koji su bili uz mene i uljepšali mi ovih šest godina školovanja.

Zahvaljujem se svojoj obitelji jer je uvijek vjerovala u mene, podržavala me u svemu i imali razumijevanja za moje mnogobrojne aktivnosti.

Posebno hvala svojoj inspirativnoj mentorici, profesorici Jeleni Roganović na velikodušnoj pomoći i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada, te podršci i neprocjenjivom znanju koje mi je pružila. Hvala Vam što ste prepoznali moj potencijal i potaknuli me na pisanje radova. Hvala i svojoj dragoj docentici Nini Pereza što ste bili uvijek tu za mene. Bila mi je čast učiti od tako motiviranih i uspješnih nastavnica.

Zahvaljujem se i svim drugim zaposlenicima i studentima Medicinskog fakulteta i Sveučilišta u Rijeci s kojima sam imala prilike surađivati.

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Epidemiologija duboke venske tromboze</b> .....	2
<b>1.2. Etiologija duboke venske tromboze</b> .....	2
<b>1.2.1. Maligne bolesti i tromboza</b> .....	2
<b>1.2.2. Čimbenici rizika za nastanak duboke venske tromboze u djece s malignim bolestima</b> .....	3
<b>1.3. Klinička slika duboke venske tromboze</b> .....	6
<b>1.4. Dijagnostička obrada duboke venske tromboze</b> .....	7
<b>1.5. Terapijski pristup</b> .....	8
<b>1.6. Komplikacije terapije</b> .....	9
<b>1.7. Komplikacije duboke venske tromboze</b> .....	10
<b>2. CILJ RADA</b> .....	11
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	11
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	11
<b>3.2. Metode ispitivanja</b> .....	12
<b>3.3. Statistička obrada podataka</b> .....	13
<b>4. REZULTATI</b> .....	13
<b>4.1. Opći podaci</b> .....	13
<b>4.2. Podaci u vrijeme dijagnoze duboke venske tromboze</b> .....	16
<b>4.3. Terapijski pristup i komplikacije terapije duboke venske tromboze</b> .....	19
<b>4.4. Komplikacije duboke venske tromboze</b> .....	20

<b>5. RASPRAVA</b> .....	21
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	24
<b>7. SAŽETAK</b> .....	25
<b>8. SUMMARY</b> .....	27
<b>9. LITERATURA</b> .....	29
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	33

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

APTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

CT – kompjuterizirana tomografija

CVK – centralni venski kateter

DOAC – direktni oralni antikoagulansi

DVT – duboka venska tromboza

G-CSF – čimbenik stimulacije kolonija granulocita

INR – internacionalni normirajući omjer

LMWH – niskomolekularni heparin

MR – magnetska rezonancija

MTHFR - metilentetrahidrofolat reduktaza

PAI-1 - inhibitor plazminogen aktivatora-1

PE – plućna embolija

PICC – periferno uveden centralni kateter

tPA – tkivni aktivator plazminogena

U – jedinica

UFH – nefrakcionirani heparin

VKA – antagonisti vitamina K



## 1. UVOD

Duboka venska tromboza (DVT) označava nastanak krvnog ugruška u dubokim venama. Virchovljev trijas obuhvaća tri uzroka nastanka DVT, a to su oštećenje stijenke krvne žile, hiperkoagulabilno stanje i venska staza.

U općoj populaciji najčešće lokalizacije DVT su duboke vene donjih ekstremiteta u koje spadaju femoralne vene ili vene distalno od femoralnih vena. Tromboze vezane uz centralne venske katetere (CVK) česte su u djece s malignim bolestima pri čemu se trombi mogu nalaziti u dubokim venama gornjih ekstremiteta u koje spadaju aksilarna vena i vene distalno od aksilarne vene, ali i u venama kroz koje prolazi CVK – jugularnoj veni, potključnoj veni, brahiocefaličnoj veni i gornjoj šupljoj veni, te u desnom atriju.

Odvajanjem krvnog ugruška od stijenke krvne žile formira se embolus koji prolazi krvnim optokom i može uzrokovati začepljenje plućnih krvnih žila, odnosno plućnu emboliju (PE). PE je životno ugrožavajuća komplikacija DVT-a.

Tema diplomskog rada je DVT u djece s malignim bolestima. Cilj rada je analizirati čimbenike rizika, kliničku sliku, dijagnostički i terapijski pristup DVT-a u djece s malignim bolestima koja su liječena u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Prvi dio rada bavi se epidemiologijom, etiologijom, kliničkom slikom, dijagnostičkom obradom i terapijskim pristupom DVT-u. Zatim je opisano istraživanje o etiologiji i terapijskom pristupu DVT-a u djece liječene od malignih bolesti u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka od 2006. do 2021. godine i rezultati istog istraživanja. Završno su izneseni zaključci na temelju rezultata dobivenih u istraživanju.

## **1.1. Epidemiologija duboke venske tromboze**

U djece s malignim bolestima je veća incidencija DVT-e u usporedbi s djecom koja ne boluju od malignih bolesti. Kohortna studija Walkera i suradnika iz 2014. godine obradila je 4 baze podataka s ukupno 498 djece koja su bolovala od malignoma između 1997. i 2006. godine i 20 810 djece bez malignih bolesti. Rezultati su pokazali da je apsolutni rizik za nastanak DVT-a 1.52 na 1000 djece s malignim bolestima i 0.06 na 1000 djece bez malignih bolesti godišnje (1).

## **1.2. Etiologija duboke venske tromboze**

### **1.2.1. Maligne bolesti i tromboza**

Tromboembolijski incident ponekad može biti prva manifestacija maligne bolesti u djeteta, ali češće se pojavljuje unutar šest mjeseci od postavljanja dijagnoze maligne bolesti (2).

Sam maligni tumor može uzrokovati oštećenje krvne žile direktnom invazijom u krvnu žilu ili može uzrokovati vensku stazu izravnim lokalnim pritiskom tumorske mase na krvnu žilu. Tumorski citokini mogu uzrokovati oštećenje stijenke krvne žile i hiperkoagulabilnost. Smatra se da je jedan od glavnih patofizioloških mehanizama u nastanku hiperkoagulabilnog stanja u pacijenata s malignim bolestima promjena u ekspresiji i aktivnosti tkivnog faktora koji je porijeklom iz tumora (3).

S obzirom da maligni tumori imaju različite principe rasta, širenja i biološku aktivnost, udruženi su s različitim rizikom za razvoj tromboze. Istraživanje iz 2008. godine koje su proveli

Athale i suradnici pokazalo je da najveću incidenciju DVT-a imaju djeca oboljela od akutne limfoblastične leukemije, limfoma i sarkoma, a najmanju djeca oboljela od tumora mozga (4).

### **1.2.2. Čimbenici rizika za nastanak duboke venske tromboze u djece s malignim bolestima**

DVT je multifaktorijalna bolest. Čimbenici rizika za nastanak tromboze u djece s malignim bolestima mogu se podijeliti na čimbenike vezane uz malignu bolest, čimbenike vezane uz pacijenta i čimbenike vezane uz terapiju.

Čimbenici koji su vezani uz pacijenta i nose veći rizik za nastanak tromboze su životna dob mlađa od 2 godine i starija od 10 godina, eritrociti koji posjeduju A i/ili B antigene i pretilost (5). Prirođene trombofilije imaju djeca koja su homozigotni nositelji mutacije gena za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR), homozigotni i heterozigotni nositelji mutacije gena za protrombin i faktor V Leiden te djeca koja imaju povišene vrijednosti lipoproteina A, hiperhomocisteinemiju te deficit proteina C, proteina S i antitrombina III. Incidencija je veća i u djece s istovremenim intratorakalnim ili plućnim bolestima (6). Prethodno je spomenuto da i pojedine vrste malignih tumora imaju veći rizik za nastanak tromboze.

Napretkom medicine značajno se povećala uspješnost liječenja malignih bolesti u djece zahvaljujući agresivnijim kemoterapijskim protokolima i novim postupcima u liječenju. S obzirom na produljeno trajanje liječenja češće su i komplikacije, uključujući DVT.

Primjena polikemoterapije u djece s malignim bolestima zahtjeva postavljanje CVK. Postavljanje CVK uzrokuje oštećenje krvne žile i turbulentni protok kroz krvnu žilu s posljedičnim povećanim rizikom za nastanak tromboze (5). Dugotrajni CVK dijele se na centralne katetere koji se postavljaju putem periferne vene (*engl.* peripherally inserted central

catheter, PICC), vanjske katetere koji mogu biti tunelirani ili netunelirani te unutarnje, odnosno implantirane katetere. Kod onkoloških pacijenata koriste se vanjski tunelirani (Broviac, Hickman) i unutarnji implantirani CVK (Port a cath). Retrospektivna analiza McLean-a i suradnika iz 2005. godine pokazala je da su vanjski tunelirani CVK povezani s većim rizikom za trombozu, infekciju i posljedičnu potrebu za odstranjenjem katetera u usporedbi s unutarnjim implantiranim CVK (7). Prema preporukama Talijanskog društva za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju iz 2015. godine dugotrajne CVK savjetuje se uvoditi kroz desnu stranu gornjeg venskog sustava i vrh CVK-a položiti na spoju desnog atrija i gornje šuplje vene jer se pokazalo da uvođenje kroz lijevu stranu i drugi smještaj vrha CVK-a nose veći rizik za nastanak DVT-a (8).

Primjena transretinoične kiseline, sistemskih antibiotika, antraciklina, asparaginaze, cisplatine, kortikosteroida i/ili čimbenika stimulacije kolonije granulocita (*engl.* granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) u liječenju povećava rizik za nastanak tromboze. Osim lijekova, oštećenje krvne žile prilikom operativnog zahvata, radioterapija, imobilizacija i infekcija također pripadaju čimbenicima rizika koji su vezani uz terapiju (5).

U tablici 1. su sumirani čimbenici rizika za nastanak tromboze u djece s malignim bolestima.

*Tablica 1. Čimbenici rizika za nastanak DVT-a u djece s malignim bolestima*

### **ČIMBENICI RIZIKA VEZANI UZ MALIGNU BOLEST**

- Vrsta maligne bolesti: akutna limfoblastična leukemija, limfomi i sarkomi
- Direktna invazija ili lokalni pritisak tumorske mase na krvnu žilu

### **ČIMBENICI RIZIKA VEZANI UZ PACIJENTA**

- Životna dob mlađa od 2 godine i starija od 10 godina
- Eritrociti koji posjeduju A i/ili B antigene
- Prirođene trombofilije:
  - Homozigotni nositelji mutacije MTHFR gena
  - Homozigotni i heterozigotni nositelji mutacije gena za protrombin i faktor V Leiden
  - Povišene vrijednosti lipoproteina A
  - Hiperhomocisteinemija
  - Deficit proteina C, proteina S i antitrombina III
- Istovremena intratorakalna, plućna bolest ili infekcija

### **ČIMBENICI RIZIKA VEZANI UZ TERAPIJU**

- Uporaba CVK
- Protrombotički lijekovi: transretinoična kiselina, sistemski antibiotici, antraciklini, asparaginaza, cisplatina, kortikosteroidi, G-CSF
- Oštećenje krvne žile prilikom operativnog zahvata
- Radioterapija
- Imobilizacija

### 1.3. Klinička slika duboke venske tromboze

DVT se češće pojavljuje asimptomatski nego simptomatski. Klinička manifestacija simptomatske tromboze ovisi o mjestu nastanka tromboze i stupnju zahvaćenosti krvne žile.

U općoj populaciji najčešće se pojavljuju tromboze dubokih vena ekstremiteta, koje se mogu prezentirati: osjetljivosti duž vene, crvenilom, bolnosti i/ili oteknućem ekstremiteta. Uz navedeno može se pojaviti i proširenje površinskih vena zahvaćenog ekstremiteta. Nekada se za dokazivanje DVT-a donjih ekstremiteta koristio Homanov znak, koji je pozitivan ukoliko se izazove bolnost u potkoljenici prilikom dorzifleksije stopala uz ekstenziju u koljenu. Danas je poznato da Homanov znak nije dovoljno specifičan i osjetljiv za postavljanje dijagnoze DVT-a.

DVT vezana uz CVK može se prezentirati disfunkcijom katetera, ali i sindromom gornje šuplje vene koji je hitno stanje u onkologiji. Pacijent sa sindromom gornje šuplje vene najčešće ima osjećaj nedostatka zraka, otok lica i vrata, distendirane vratne vene i simptome povišenog intrakranijalnog tlaka poput glavobolje ili poremećenog stanja svijesti. Ponekad su prisutni i bolovi u prsnoj koži, kašalj, edeme gornjih ekstremiteta i smetnje gutanja.

Tromboze vena i venskih sinusa mozga mogu uzrokovati glavobolju, slabost jedne polovice tijela, epileptički napadaj ili poremećeno stanje svijesti. Pojava žutice, povišene tjelesne temperature, boli pod desnim rebrenim lukom, hematokezije, hematemeze i/ili melene karakteristična je za trombozu portalne vene.

Ukoliko dođe do razvoja masivne PE, pacijent naglo razvija dispneju uz bol u prsištu pleuralnog tipa, srčanu dekompenzaciju te zastoj srca i disanja. Prilikom začepljenja ogranka plućne arterije embolusom mogu se razviti znakovi plućnog infarkta primjerice kašalj sa sukrvavim iskašljajem, bol u prsnoj koži i povišena tjelesna temperatura. Klinička slika

plućnog infarkta razvija se tijekom nekoliko sati, a zatim se simptomi postupno smanjuju tijekom nekoliko dana.

#### **1.4. Dijagnostička obrada duboke venske tromboze**

Za postavljanje dijagnoze DVT-a uz anamnezu i fizikalni pregled, potrebna je potvrda radiološkim nalazom. Najčešće korištena radiološka dijagnostika za dokaz DVT-a je doppler ultrazvuk jer je brz, lako dostupan, neinvazivan, ne izlaže djecu ionizirajućem zračenju i ne zahtjeva sedaciju. DVT ekstremiteta potvrđuje se ukoliko se doppler ultrazvukom prikaže nekompresibilna vena s ili bez vidljivog tromba unutar lumena.

Ehokardiografija i doppler srca koriste se za prikazivanje tromba unutar srčanih šupljina te unutar gornje šuplje vene i potključne vene. Ultrazvukom abdomena i dopplerom jetre moguće je dijagnosticirati trombozu portalne vene. Kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na trombozu venskih sinusa mozga potrebno je učiniti magnetsku rezonanciju (MR) ili kompjutoriziranu tomografiju (CT) mozga, odnosno MR venografiju ili CT venografiju. CT i MR mogu se koristiti i u dijagnostici DVT-a drugih lokalizacija, ali se rijetko koriste u djece zbog potrebe za sedacijom ili anestezijom djeteta, a kod CT-a i izlaganja ionizirajućem zračenju.

Za dijagnostiku PE koristi se CT plućna angiografija. Kod odraslih se rizik za razvoj plućne embolije može procijeniti uz pomoć Wells kriterija i vrijednosti D dimera, dok u djece navedeni alati nisu dovoljno korisni (9). D dimeri su korisni za isključivanje akutne tromboze.

## 1.5. Terapijski pristup

Četiri su glavne vrste antikoagulantne terapije koje se koriste za liječenje DVT-a u dojenčadi i djece: niskomolekularni heparin (*engl.* low-molecular-weight heparin, LMWH), nefrakcionirani heparin (*engl.* unfractionated heparin, UFH), direktni oralni antikoagulansi (*engl.* direct oral anticoagulants, DOAC) i oralni antagonisti vitamina K (*engl.* vitamin K antagonist, VKA) (10).

U terapijskom pristupu DVT-u u djece starije od 2 mjeseca najčešće se koristi LMWH (enoksaparin, dalteparin, nadroparin, reviparin, tinzaparin) u inicijalnoj terapijskoj dozi od 1mg/kg tjelesne mase dva puta dnevno kroz 5 do 10 dana, nakon čega se primjenjuje profilaktička doza od 1mg/kg tjelesne mase jedan put dnevno kroz idućih 3 do 6 mjeseci. Ciljana terapijska doza procjenjuje se mjerenjem serumske razine anti-Xa faktora 2 do 6 sati nakon primjene terapijske doze LMWH. Pri postizanju ciljane terapijske doze razina anti-Xa faktora mora biti između 0.5 i 1.0 U/mL (11). Prednosti LMWH u odnosu na UFH su primjena jednom ili dva puta dnevno, mogućnost subkutane primjene, ukidanje terapijskog praćenja za većinu pacijenata, manja učestalost nuspojava i bolja predvidljivost terapijskog odgovora. LMWH se treba izbjegavati u djece s renalnom insuficijencijom (12).

UFH se primjenjuje u kontinuiranoj intravenskoj infuziji, inicijalno u dozi od 75 jedinica (U)/kg tjelesne mase intravenski kroz 10 minuta, nakon čega se primjenjuje doza održavanja koja ovisi o dobi i tjelesnoj masi djeteta. Pri postizanju ciljane terapijske doze UFH razina anti-Xa faktora treba biti između 0.35 i 0.7 U/mL (13). UFH se ne koristi u dugotrajnoj terapiji DVT-a.

U DOAC-e spadaju direktni inhibitori trombina - dabigatran i inhibitori faktora Xa – rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. U odnosu na preostale 3 vrste antikoagulantnih lijekova,



DOAC-i se najkraće koriste pa postoji najmanje iskustva u njihovoj primjeni. U djece se najčešće primjenjuju dabigatran i rivaroksaban budući da se najduže koriste u praksi. Prednosti DOAC-a u odnosu na VKA i heparine su manji rizik krvarenja, potencijalno manji rizik od fraktura i nepotrebno laboratorijsko monitoriranje (14).

Varfarin je predstavnik skupine VKA. U djece se daje u inicijalnoj dozi od 0.2 mg/kg per os, do maksimalne doze od 5 mg (13). Kod teške jetrene insuficijencije izbjegava se primjena varfarina, dok se pri blažim oštećenjima jetre treba doza smanjiti. Zbog nepredvidljivog terapijskog odgovora potrebno je svakodnevno monitoriranje VKA terapije mjerenjem vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera (*engl.* international normalized ratio, INR) koji treba biti u rasponu od 2.0 do 3.0. Prilikom uzimanja VKA potrebno je prilagoditi prehranu jer egzogeni unos vitamina K remeti učinak lijeka.

Tromboliza i mehanička trombektomija su alternativne metode liječenja DVT-a u djece. Mehaničkom trombektomijom se endovaskularnim putem mehanički uklanja ugrušak iz krvne žile. U trombolitičkoj terapiji u djece najčešće se koristi rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (tPA) poznatiji pod nazivom alteplaza. Primjenjuje se u slučaju začepjenja velike krvne žile i ozbiljno ugrožene cirkulacije određenog organa ili ekstremiteta (13).

## **1.6. Komplikacije terapije**

Heparinska terapija može uzrokovati trombocitopeniju i povećati rizik za nastanak krvarenja. Djeca koja se liječe od malignih bolesti često zbog same maligne bolesti ili zbog kemoterapije imaju snižene vrijednosti trombocita i stoga veći rizik od krvarenja tijekom primjene antikoagulantne terapije. Iz ovog razloga se djeci koja se liječe od maligne bolesti i tromboze češće provjeravaju vrijednosti trombocita. Pri padu vrijednosti trombocita ispod 30 x

$10^9/L$  povećan je rizik krvarenja i preporuka je prepoloviti dozu LMWH, a kod vrijednosti ispod  $20 \times 10^9/L$  prekinuti LMWH (15). Ukoliko se zbog primjene heparina pojavi životno ugrožavajuće krvarenje, heparini se mogu brzo neutralizirati primjenom protamin sulfata (13).

Prilikom primjene DOAC-a krvarenja su rjeđa, ali je u slučaju većih krvarenja nužno zaustaviti primjenu antikoagulantne terapije i po potrebi primijeniti dezmopresin i/ili koncentrat protrombinskog kompleksa (10). Krvarenja za vrijeme primjene varfarina zbrinjavaju se intravenskom primjenom vitamina K s ili bez primjene koncentrata protrombinskog kompleksa ili svježe smrznute plazme.

Nekoliko prikaza slučajeva u djece ukazuje na mogućnost smanjenja gustoće kostiju i posljedične osteoporoze udružene s nefrakcioniranim heparinom zbog čega se izbjegava dugotrajna primjena UFH (13).

### **1.7. Komplikacije duboke venske tromboze**

U komplikacije DVT-a spadaju posttrombotički sindrom, PE, cerebrovaskularni incidenti i retromboze.

Posttrombotički sindrom javlja se u 10 do 60% slučajeva DVT-a (11). Karakteriziran je simptomima kronične venske insuficijencije poput edema, kronične boli, hiperpigmentacije i ulceracija na zahvaćenom ekstremitetu (16). Pristup liječenju posttrombotičkog sindroma je isti kao kod svih pacijenata koji boluju od kronične venske insuficijencije, a uključuje podizanje ekstremiteta, kompresiju, poticanje vježbanja i ponekad farmakološku terapiju.

Ponovna pojava tromboze u djece liječene od DVT-a može se pojaviti na mjestu prve lokalizacije tromba ili na nekom drugom mjestu. Rizik za ponovnu trombozu u djece s trombozom u osobnoj anamnezi je 10 do 15% (11).

Tromboza u djece s malignim bolestima često uzrokuje prekid kemoterapije što potencijalno može negativno utjecati na prognozu maligne bolesti.

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada bio je istražiti čimbenike rizika za razvoj DVT-a i terapijski pristup DVT-u u djece koja su liječena od malignih bolesti u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka te usporediti dobivene rezultate s dostupnim literaturnim podacima. Dodatno se analizirala pojavnost komplikacija DVT-a i antitrombotičke terapije.

## **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

Provedena je retrospektivna analiza pacijenata s DVT-om koji su se u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2021. godine liječili od malignih bolesti u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka. Provođenje istraživanja je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka (Klasa:

003-05/22-1/49, Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2). U istraživanje je uključeno osmero djece. Dijagnoza DVT-a postavljena je na temelju kliničke slike i radioloških nalaza tijekom liječenja maligne bolesti ili praćenja za vrijeme remisije.

### **3.2. Metode ispitivanja**

Korištena je medicinska dokumentacija iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava i iz arhive. Iz dostupne medicinske dokumentacije pacijenata analizirani su:

- Opći podaci o ispitaniku: dijagnoza maligne bolesti, dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, indeks tjelesne mase, tromboza u obiteljskoj anamnezi, krvna grupa, genski biljezi trombofilije (faktor II, faktor V Leiden, MTHFR, homocistein, protein C, protein S, lipoprotein A), tromboprofilaksa
- Podaci u vrijeme postavljanja dijagnoze DVT-a: vrijeme od postavljanja dijagnoze maligne bolesti do tromboze, asimptomatska/simptomatska tromboza, lokalizacija tromboze, testovi koagulacije: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTT), fibrinogen, antitrombin III, D dimer; stanje osnovne bolesti (remisija ili aktivna bolest), vrsta CVK-a, postojanje infekcije, febrilne neutropenije ili pozitivne hemokulture, lijekovi u vrijeme dijagnoze tromboze (transretinoična kiselina, sistemski antibiotici, antraciklini, asparaginaza, cisplatina, kortikosteroidi, G-CSF)
- Podaci vezani uz liječenje DVT-a: primjenjeni lijek, doza po kilogramu tjelesne mase, duljina primjene, postignuta terapijska aktivnost (anti-Xa aktivnost), ostale terapijske intervencije (trombolitici, trombektomija), ishod liječenja tromboze

- Komplikacije vezane uz liječenje DVT-a: trombocitopenija, krvarenja tijekom primjene LWMH
- Komplikacije DVT-a: posttrombotički sindrom, ponovna tromboza
- Ishod bolesti i vrijeme proteklo od dijagnoze tromboze do zadnje kontrole

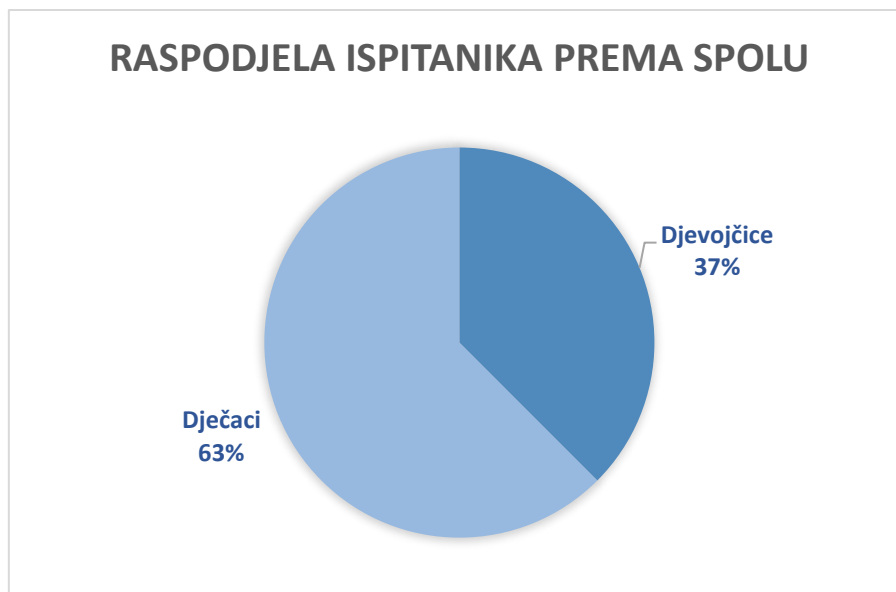
### **3.3. Statistička obrada podataka**

Statistička analiza rezultata provedena je putem Excel tablice i grafičkih prikaza, koristeći metode deskriptivne statistike.

## **4. REZULTATI**

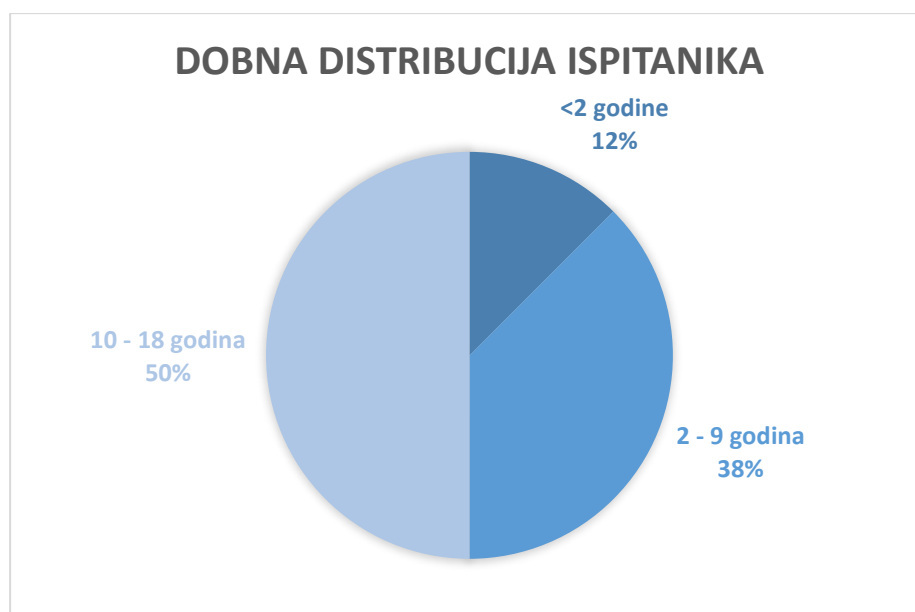
### **4.1. Opći podaci**

U istraživanju su se analizirali podaci osmero ispitanika, od kojih su 3 (37.5%) bile djevojčice i 5 (62.5%) dječaka. Na slici 1. prikazana je raspodjela ispitanika prema spolu.



*Slika 1. Raspodjela ispitanika prema spolu*

Dob pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze maligne bolesti kretala se u rasponu od 3 mjeseca do 17 godina i 6 mjeseci. Prosječna dob ispitanika bila je 10.4 godine. Jedno dijete (12.5%) je bilo mlađe od 2 godine, a četvero (50%) djece je bilo starije od 10 godina. Dobna distribucija ispitanika prikazana je na slici 2.



*Slika 2. Dobna distribucija ispitanika*

Raspodjela djece prema dijagnozi maligne bolesti prikazana je u tablici 2.

*Tablica 2. Dijagnoza maligne bolesti*

<b>Dijagnoza</b>	<b>Ispitanici (n = 8)</b>
<b>Akutna limfoblastična leukemija</b>	3 (37.5%)
<b>Ne-Hodgkinov limfom</b>	1 (12.5%)
<b>Osteosarkom</b>	2 (25%)
<b>Ostali maligni tumori</b>	
• <b>Meduloblastom</b>	1 (12.5%)
• <b>Nediferencirani sarkom</b>	1 (12.5%)

Uhranjenost u djece starije od 2 godine procjenjuje se prema percentilnim krivuljama indeksa tjelesne mase (*engl.* body mass indeks, BMI) za dob. Za ispitanika mlađeg od 2 godine nije bilo moguće procjeniti uhranjenost ovom metodom. Od preostalih 7 ispitanika, šestoro (86%) je bilo normalne tjelesne mase, a jedan (14%) ispitanik je imao prekomjernu tjelesnu masu.

U obiteljskoj anamnezi u dvoje (25%) ispitanika opisan je smrtni slučaj kao posljedica tromboze, kod bake jednog, odnosno kod djeda drugog djeteta.

Eritrocite koji posjeduju A i/ili B antigene imalo je šestoro (75%) ispitanika. Rezultati testiranja na genske biljege trombofilije prikazani su u tablici 3. Za troje ispitanika u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji nema podatka o varijanti sekvence u MTHFR A1298C. Kod petero

(62.5%) ispitanika dokazano je da su homozigotni nositelji mutacije gena za MTHFR ili heterozigotni nositelji mutacije gena za faktor V Leiden.

*Tablica 3. Genski biljezi trombofilije*

<b>Genski biljeg</b>	<b>Normalan gen</b>	<b>Heterozigot</b>	<b>Homozigot</b>
<b>Faktor II</b>	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
<b>Faktor V Leiden</b>	6/8 (75%)	2/8 (25%)	0/8 (0%)
<b>MTHFR A1298C</b>	2/5 (40%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
<b>MTHFR C677T</b>	3/8 (37.5%)	4/8 (50%)	1/8 (12.5%)

Vrijednosti homocisteina mjerene su kod četvero ispitanika i u svih su bile u granicama referentnih vrijednosti. Kod petero ispitanika mjerene su i vrijednosti proteina C i proteina S koje su također bile uredne.

Nijedan ispitanik prije nastanka tromboze nije primao trombopofilaksu.

#### **4.2. Podaci u vrijeme dijagnoze duboke venske tromboze**

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze maligne bolesti do dijagnoze DVT-a bilo je 7 mjeseci (raspon 1-42 mjeseci). Sedam (87.5%) ispitanika je razvilo DVT unutar 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Simptomatsku DVT imalo je 7 (87.5%) ispitanika.

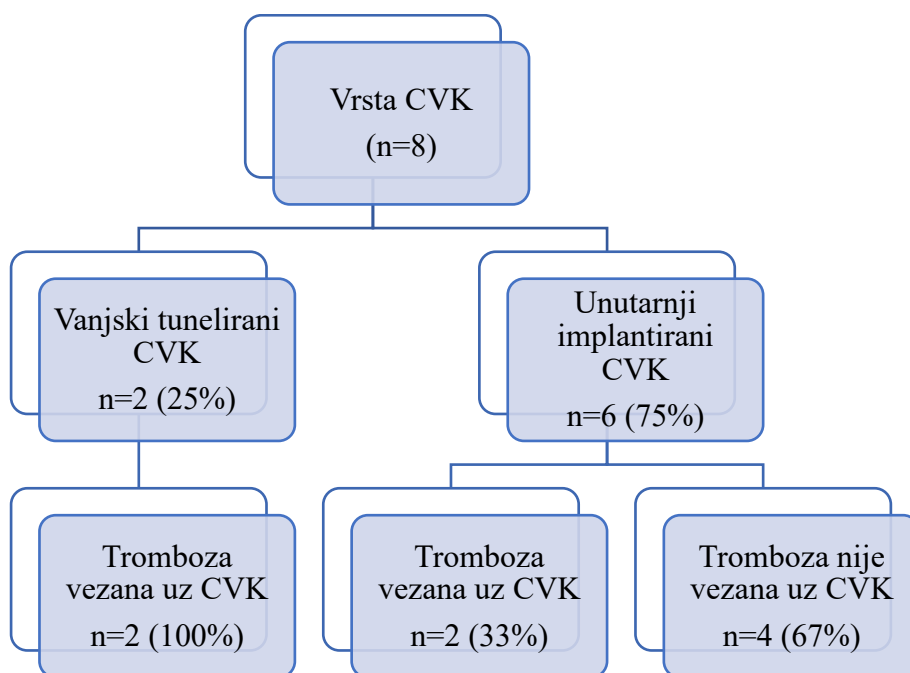


Lokalizacije DVT-a dokazane su doppler ultrazvučnom dijagnostikom i prikazane u tablici 4.

*Tablica 4. Lokalizacije duboke venske tromboze*

<b>Lokalizacija</b>	<b>Ispitanici (n = 8)</b>
<b>Vene gornjih ekstremiteta</b>	2 (25%)
<b>Vene donjih ekstremiteta</b>	2 (25%)
<b>Desni atrij</b>	2 (25%)
<b>Portalna vena</b>	1 (12.5%)
<b>Transverzalni venski sinus</b>	1 (12.5%)

Svi ispitanici su u trenutku dijagnoze imali CVK, od čega su dva (25%) ispitanika imala vanjski tunelirani CVK (Broviac, Hickman), a šest (75%) ispitanika unutarnji implantirani CVK (Port a cath). U 4 (50%) ispitanika tromboza je vezana uz CVK. Na slici 3. prikazana je učestalost tromboze vezane uz CVK kod ispitanika s unutarnjim implantiranim i vanjskim tuneliranim CVK.

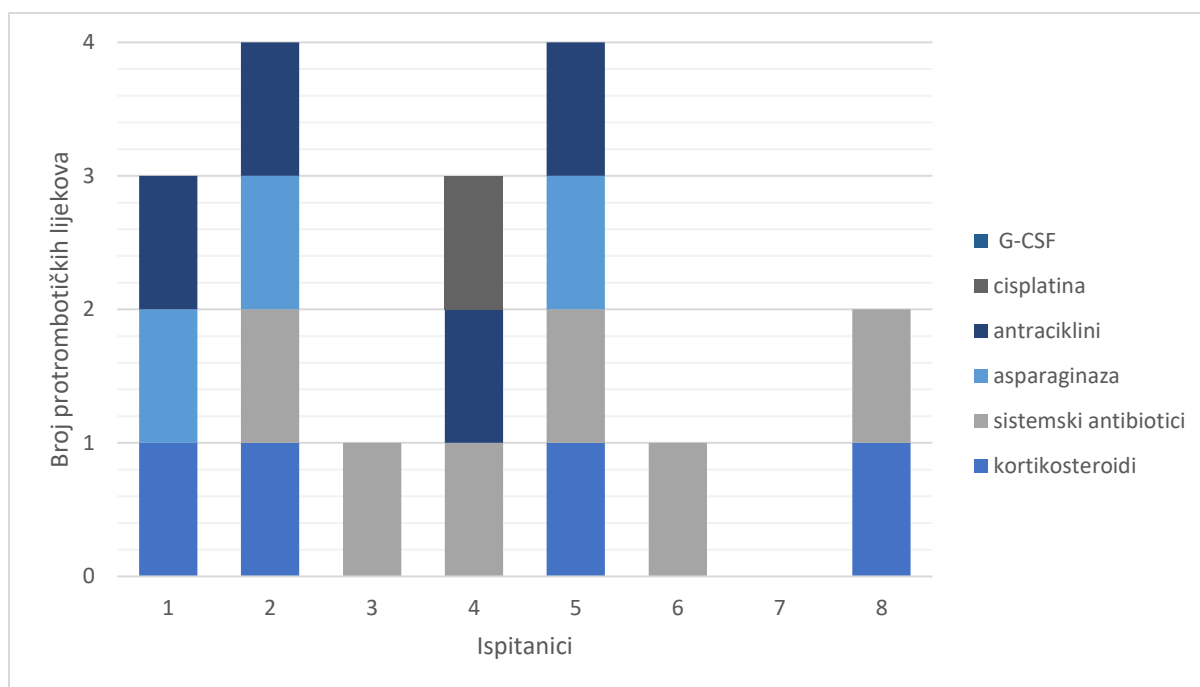


Slika 3. Učestalost tromboze vezane uz CVK prema vrsti CVK

U testovima koagulacije produženo APTV imalo je dvoje (25%) ispitanika, sniženi antitrombin III troje (37.5%), povišeni fibrinogen troje (37.5%) i povišeni D dimer je imalo šestero (75%) ispitanika.

U vrijeme dijagnoze DVT-a 3 (37.5%) ispitanika imala su dokazanu infekciju, 1 (12.5%) febrilnu neutropeniju i 2 (25%) pozitivnu hemokulturu. Sedam (87.5%) ispitanika bilo je u aktivnoj fazi maligne bolesti i jedan (12.5%) u remisiji.

Na slici 4. prikazani su protrombotički lijekovi koje su ispitanici uzimali u vrijeme dijagnoze DVT-a. Od lijekova koji povećavaju rizik nastanka DVT-a kortikosteroide je uzimalo 4 (50%) ispitanika, sistemske antibiotike 6 (75%), asparaginazu 3 (37.5%), antracikline 4 (50%) i cisplatinu 1 ispitanik (12.5%). Nijedan ispitanik nije primao G-CSF u vrijeme dijagnoze DVT-a. Petero (62.5%) ispitanika istovremeno je uzimalo više protrombotičkih lijekova.



*Slika 4. Protrombotički lijekovi u vrijeme dijagnoze DVT-a*

### **4.3. Terapijski pristup i komplikacije terapije duboke venske tromboze**

Kod svih ispitanika provedena je subkutana terapija LMWH u inicijalnoj terapijskoj dozi od 1 mg/kg tjelesne mase 2 puta dnevno kroz prosječno 18 dana (raspon 6-44 dana). Potom je kod 6 ispitanika korišten LMWH u profilaktičkoj dozi od 1 mg/kg tjelesne mase jedanput dnevno subkutano kroz prosječno 4 mjeseca (raspon 1.5-8 mjeseci). Kod preostala 2 ispitanika za profilaksu je korišten edoksaban u dozi od 1 mg/kg kroz 6.5 mjeseci (raspon 3-10 mjeseci). Edoksaban je primjenjen u sklopu kliničkog ispitivanja „Otvoreno, randomizirano, multicentrično, kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu farmakokinetike i farmakodinamike edoksabana i za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti edoksabana sa standardnom terapijom antikoagulansima u pedijatrijskih ispitanika od rođenja do manje od 18 godina s potvrđenom venskom tromboembolijom (VTE)“ – „A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multi-Center,

Controlled Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban and to Compare the Efficacy and Safety of Edoxaban with Standard of Care Anticoagulant Therapy in Pediatric Subjects from Birth to Less Than 18 Years of Age with Confirmed Venous Thromboembolism (VTE)“, Quintiles DU176b-D-U312 Hokusai VTE Pediatrics.

Razina anti-Xa faktora mjerila se 2 do 6 sati nakon primjene terapijske doze LMWH kod 6 (75%) ispitanika. U 2 (33%) ispitanika razina anti-Xa faktora je bila manja od 0.5 U/mL te je korigirana ciljna terapijska doza.

Kod 6 (75%) ispitanika je postignuta potpuna rekanalizacija krvne žile zahvaćene trombozom. Kod dvoje djece medikamentozna terapija nije dovela do potpune rekanalizacije. Kod jednog ispitanika je zaostala parcijalna venska okluzija koja nije otklonjena niti mehaničkom trombektomijom. Kod drugog ispitanika je nakon medikamentoznog liječenja zaostao tromb u desnom atriju koji se neuspješno pokušao otkloniti mehaničkom trombektomijom. Stoga se pristupilo kardiokiruškom zahvatu kojim je odstranjen tromb u desnom atriju s dijelom atrijske stijenke uz rekonstrukciju defekta patchom autolognog perikarda.

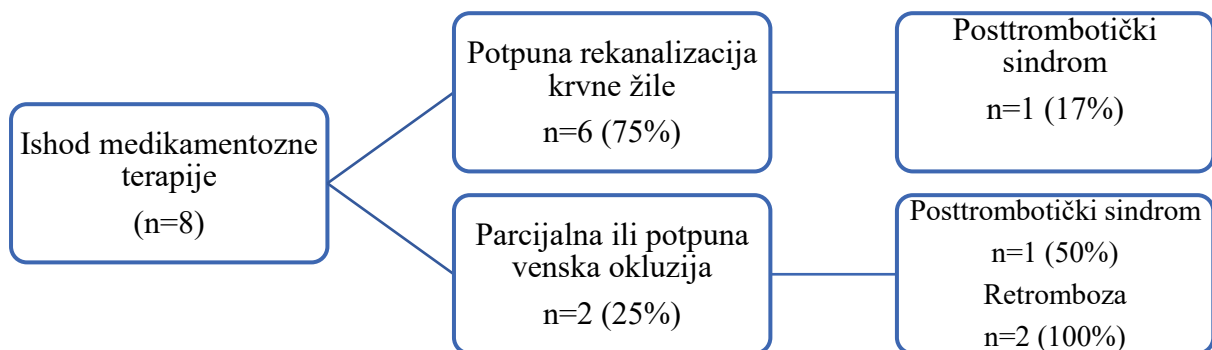
Svim ispitanicima su praćene vrijednosti trombocita tijekom primjene antikoagulantne terapije. Kod dvoje (25%) djece su zabilježene vrijednosti trombocita manje od  $20 \times 10^9 /L$ . Nijedan ispitanik nije imao krvarenja zbog primjene antikoagulantne terapije.

#### **4.4. Komplikacije duboke venske tromboze**

Prosječno praćenje ispitanika nakon dijagnosticiranog DVT-a iznosilo je 4.64 godine (raspon 0.5 - 14 godina). U vrijeme zadnje kontrole 7 (87.5%) ispitanika je bilo u remisiji, a

jedan (12.5%) ispitanik u aktivnoj fazi maligne bolesti. Nakon dijagnoze DVT-a jedan ispitanik je imao relaps moždanog tumora zbog kojeg je liječen kroz idućih 12 mjeseci.

Od komplikacija tromboze dva (25%) pacijenata imala su posttrombotički sindrom i dva (25%) ponovnu trombozu. Na slici 5. prikazana je pojava komplikacija s obzirom na ishod medikamentoznog liječenja tromboze.



Slika 5. Učestalost komplikacija s obzirom na ishod medikamentozne terapije

## 5. RASPRAVA

Provedeno istraživanje je pokazalo da najveću incidenciju tromboze imaju djeca koja boluju od akutne limfoblastične leukemije, ne-Hodgkinovog limfoma i sarkoma. Najveći udio ispitanika bio je stariji od 10 godina i imalo krvnu grupu A i/ili B što su također opisani čimbenici rizika za razvoj DVT-a. Ostali čimbenici rizika koji većinom nisu bili prisutni u naših ispitanika su pretilost, pozitivna obiteljska anamneza na trombozu, hiperhomocisteinemija te deficit proteina C i S (5). Prirođene trombofilije imalo je 62.5% ispitanika kod kojih je dokazana homozigotnost mutacije MTHFR gena (3 pacijenta) ili heterozigotnost mutacije gena za faktor

V Leiden (2 pacijenta). Mutacije gena za protrombin nisu dokazane. Primarna profilaksa DVT-a nije korištena.

Dijagnoza DVT-a najčešće je postavljena unutar 6 mjeseci od dijagnoze maligne bolesti, što je sukladno podacima u literaturi (2). Sedam (87.5%) ispitanika su u vrijeme dijagnoze DVT-a bili u aktivnoj fazi maligne bolesti, a 25% je imalo i bakterijemiju zbog čega su primali antimikrobnu terapiju. Petero (62.5%) ispitanika uzimalo je istovremeno više protrombotičkih lijekova što se uz CVK i samu malignu bolest smatra najvažnijim čimbenicima rizika za razvoj DVT-a u pedijatrijskih onkoloških pacijenata.

Omjer simptomatskog i asimptomatskog DVT-a u istraživanjima je vrlo varijabilan što se može objasniti činjenicom da se asimptomatski DVT najčešće dijagnosticira slučajnim radiološkim nalazom (17). U našem istraživanju 87.5% ispitanika imalo je simptomatsku trombozu.

U polovici ispitanika tromboza je bila vezana uz CVK s lokalizacijom tromba u venama gornjih ekstremiteta ili desnom atriju. U prospektivnoj studiji koja je provedena u Nizozemskoj 2001. godine jedna trećina ispitanika imala je DVT vezanu uz CVK (18). Naš rezultat, iako ne odstupa značajno od podataka iz dostupne literature, ostavlja mjesta za napredak. Kako bi se smanjio rizik razvoja tromboze preporuča se preciznije uvođenje CVK kroz desnu stranu gornjeg venskog sustava, a vrh CVK-a se postavlja na spoju desnog atrija i gornje šuplje vene.

Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da su ispitanici s vanjskim tuneliranim CVK češće razvili trombozu vezanu uz CVK u usporedbi s ispitanicima s unutaršnjim implantiranim CVK. Ovi se rezultati, unatoč malom uzorku ispitanika, podudaraju s dostupnim podacima iz literature (7).

Povišen fibrinogen i snižen antitrombin III bili su prisutni u 37.5% ispitanika. Prvi nalaz D dimera, iako u djece nespecifičan, u vrijeme dijagnoze DVT-a bio je povišen u 75%

slučajeva. Negativan nalaz D dimera pomaže pri isključivanju DVT-a, ali ga treba interpretirati s oprezom jer je u provedenom istraživanju čak 25% ispitanika kod kojih je ultrazvučno dokazana DVT imalo negativan prvi nalaz D dimera. Prethodno se već u literaturi pokazalo da kod djece nalazi D dimera nisu dovoljno korisni (9).

Terapijski pristup i učestalost komplikacija u našem ispitivanju podudarni su s dostupnom medicinskom literaturom. Ispitanici su u terapiji DVT-a primali LMWH u inicijalnoj terapijskoj dozi 1mg/kg tjelesne mase 2 puta dnevno subkutano kroz prosječno 18 dana. Kod većine ispitanika odmah je postignuta ciljna terapijska doza. Profilaktička doza LMWH bila je kao i terapijska u skladu sa smjernicama. Edoksaban je korišten za sekundarnu profilaksu DVT-a u sklopu kliničkog ispitivanja (19).

U 75% ispitanika je s medikamentoznom terapijom i zadovoljavajućim vrijednostima anti-Xa faktora postignuta potpuna rekanalizacija krvne žile zahvaćene trombozom. U metaanalizi Klaasena i suradnika iz 2018. godine, u 63.5% djece koja su primala terapijsku dozu LMWH došlo je do kompletne rezolucije tromba što je nešto lošije od naših rezultata (20).

Iako su kod 25% ispitanika zabilježene vrijednosti trombocita ispod  $20 \times 10^9/L$ , nijedan ispitanika nije imao krvarenja. Prema Monagle i Newall-u rizik za velika krvarenja u djece koja primaju terapiju LMWH je u rasponu između 0% i 19% (21).

Rezultati su pokazali da postizanje potpune rekanalizacije krvne žile medikamentoznom terapijom nosi manji rizik od komplikacija u usporedbi s nepostizanjem potpune rekanalizacije krvne žile. Od komplikacija zabilježeni su slučajevi posttrombotičkog sindroma (25%) i ponovne tromboze (25%). Djeca koja su preboljela trombozu imaju rizik za ponovnu trombozu 10 do 15% što je niže od rezultata dobivenih provedenim istraživanjem (20). Učestalost posttrombotičkog sindroma varira između 10 do 60% što je u skladu s našim rezultatom (25%) (22).

## 6. ZAKLJUČAK

Djeca s malignim bolestima imaju povećan rizik za nastanak tromboze zbog čimbenika vezanih uz neoplazmu i čimbenika koji su vezani uz terapiju. Prirođena trombofilija dodatno povećava rizik za trombozu.

U provedenom istraživanju svi ispitanici su imali više prisutnih čimbenika rizika. Najčešći čimbenici rizika su bili prirođena trombofilija, dob iznad 10 godina, krvna grupa A i/ili B i uzimanje protrombotičkih lijekova. Tromboza je u 50% ispitanika bila vezana uz CVK, češće uz vanjske tunelirane katetere. Terapija izbora je LMWH, a u slučaju neuspjeha najčešće se pristupalo mehaničkoj trombektomiji. Unatoč malom uzorku ispitanika rezultati vezani uz liječenje te komplikacije liječenja i DVT-a u skladu su s publiciranim podacima.

S obzirom na multifaktorijalnu etiologiju DVT-a u djece s malignim bolestima potrebno je individualno i pažljivo procijeniti rizik za nastanak tromboze, pravovremeno postaviti dijagnozu i započeti liječenje. Glavni cilj navedenog pristupa djeci s malignim bolestima je smanjenje mogućnosti za nastanak komplikacija, te poboljšanje kvalitete života i ishoda bolesti.



## 7. SAŽETAK

Uvod: Duboka venska tromboza (DVT) sve se češće dijagnosticira u djece s malignim bolestima. Etiologija je multifaktorijalna, a uključuje kongenitalne i stečene protrombotičke čimbenike.

Cilj: Cilj rada bio je istražiti čimbenike rizika za trombozu, lokalizaciju DVT-a, terapijski pristup i komplikacije DVT-a i antitrombotičke terapije u djece s malignim bolestima te usporediti dobivene rezultate s dostupnom literaturom.

Metode: U istraživanje je bilo uključeno osmero djece (5 dječaka i 3 djevojčice) s DVT-om koji su liječeni od malignih bolesti na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2021. godine. Svim pacijentima bili su ugrađeni centralni venski kateteri (CVK).

Rezultati: Prosječna dob pacijenata bila je 10.4 godine (raspon 3 mjeseca – 17.5 godina). DVT je bila najčešća u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Dva pacijenta imala su DVT gornjih ekstremiteta, dva donjih ekstremiteta i dva desnog atrija, jedan trombozu cerebralnog venskog sinusa, a jedan pacijent je imao trombozu portalne vene. Četiri (50%) pacijenta imala su CVK-udruženu trombozu. Prirođena trombofilija uočena je u 5 (62.5%) pacijenata (MTHFR homozigotnost u 3 pacijenata i mutacija faktora V Leiden u 2 pacijenta). Najčešći čimbenici rizika za DVT bili su prisutnost CVK (100%), krvna grupa A i/ili B (75%), prirođena trombofilija (62.5%), istodobna primjena više protrombotičkih lijekova (62.5%) i dob iznad 10 godina (50%). Terapija izbora bio je niskomolekularni heparin (LMWH), s postignutom potpunom rekanalizacijom u 75% pacijenata. U 2 slučaja terapijskog neuspjeha učinjena je mehanička trombektomija. Dva pacijenta imala su posttrombotički sindrom i dvoje ponovnu trombozu.

Zaključak: Unatoč malom broju pacijenata, naši rezultati vezani uz liječenje, komplikacije liječenja i posttrombotičke komplikacije su u skladu s objavljenim podacima. S obzirom na povećani rizik i multifaktorijalnu etiologiju DVT-a u djece s malignim bolestima, neophodna je individualna i pažljiva procjena čimbenika rizika, te pravovremena dijagnoza i terapijska intervencija.

Ključne riječi: dijete, maligna bolest, pedijatrija, venski tromboembolizam

## 8. SUMMARY

**Introduction:** Deep venous thrombosis (DVT) is increasingly being diagnosed in children with malignancies. The etiology is multifactorial, and includes congenital and acquired prothrombotic factors.

**Aim:** The aim of the study was to investigate risk factors for thrombosis, localization of DVT, therapeutic approach, and complications of DVT and antithrombotic therapy in children with malignant diseases, and to compare the obtained results with available literature.

**Methods:** Eight children (5 boys and 3 girls) with DVT treated for malignant diseases at the Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia, between January 1, 2006, and December 31, 2021 were included in the study. All patients had implanted central venous catheters (CVC).

**Results:** The mean age was 10.4 years (range 3 months – 17.5 years). DVT was the most frequent in children with acute lymphoblastic leukemia. Two patients had DVT of the upper extremities, lower extremities and right atrium respectively, one patient had cerebral venous sinus thrombosis, and one patient had portal vein thrombosis. Four (50%) patients had CVK-related thrombosis. Congenital thrombophilia was observed in 5 (62.5%) patients (MTHFR homosigosity in 3 patients and Factor V Leiden in 2 patients). The most common risk factors for DVT were the presence of CVC (100%), blood group A and/or B (75%), congenital thrombophilia (62.5%), concomitant use of multiple prothrombotic drugs (62.5%) and age over 10 years (50%). The therapy of choice was low molecular weight heparin (LMWH), with achieved complete venous recanalization in 75% of patients. In 2 cases of therapeutic failure, mechanical thrombectomy was performed. Two patients had postthrombotic syndrome, and recurrent thrombosis was observed in 2 patients.

Conclusion: Despite a limited number of patients, our treatment-related outcomes, treatment adverse affects, and postthrombotic complications are consistent with published data. Given an increased risk and the multifactorial etiology of DVT in children with malignant diseases, individual and careful assessment for risk factors, and timely diagnosis and therapeutic intervention are essential.

Key words: child, neoplasms, pediatrics, venous thromboembolism

## 9. LITERATURA

1. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, West J, Ranta S, Ludvigsson JF. Venous thromboembolism in children with cancer - a population-based cohort study. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):340-4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24388573; PMCID: PMC3969718.
2. Abu Zaanona MI, Mantha S. Cancer-associated Thrombosis. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32965893.
3. Mitrugno A, Tormoen GW, Kuhn P, McCarty OJ. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 2016 Jan;30(1):11-9. doi: 10.1016/j.blre.2015.07.001. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26219246; PMCID: PMC4942124.
4. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, Khan A, Armstrong A, Chan AK. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Dec;51(6):792-7. doi: 10.1002/pbc.21734. PMID: 18798556.
5. Newman GM. Thrombosis: Risk Factors Among Pediatric Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2020 Feb 1;24(1):58-64. doi: 10.1188/20.CJON.58-64. PMID: 31961846.
6. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost.* 2014 Jun;111(6):1015-21. doi: 10.1160/TH13-10-0827. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24522152.
7. McLean TW, Fisher CJ, Snively BM, Chauvenet AR. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):3024-9. doi: 10.1200/JCO.2005.12.097. PMID: 15860859.

8. Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov L, Carraro F, Crocoli A, Cesaro S, Zanazzo GA, Molinari AC; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol.* 2015 Nov;94(11):1765-76. doi: 10.1007/s00277-015-2481-1. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26300457.
9. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1633-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03572.x. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19682234.
10. Manuela A, Anthony KCC. Venous thrombosis and thromboembolism (VTE) in children: Treatment, prevention, and outcome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://uptodate.com> (Pristupljeno 18. ožujka 2022.)
11. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399. PMID: 30504338; PMCID: PMC6245972.
12. Deitcher SR. Overview of enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Am J Manag Care.* 2000 Nov;6(20 Suppl):S1026-33. PMID: 11484302.
13. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi:

- 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: Chest. 2014 Dec;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: Chest. 2014 Nov;146(5):1422. PMID: 22315277; PMCID: PMC3278066.
14. Lawrence LKL. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://uptodate.com> (Pristupljeno 19. ožujka 2022.)
15. Uma HA, Janet YKY, Anthony KCC. Thromboembolism in children with cancer. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://uptodate.com> (Pristupljeno 18. ožujka 2022.)
16. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. J Vasc Surg. 2011 Feb;53(2):500-9. doi: 10.1016/j.jvs.2010.08.050. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21129900.
17. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):121-127. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.121. PMID: 29222246; PMCID: PMC6142551.
18. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr. 2001 Nov;139(5):676-81. doi: 10.1067/mpd.2001.118192. PMID: 11713446.
19. Albisetti M. Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents. Hamostaseologie. 2020 Feb;40(1):64-73. doi: 10.1055/s-0039-3400491. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32050291.
20. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, Heleen van Ommen C. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. Blood Rev. 2019 Jan;33:33-42. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.003. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30041977.

21. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399. PMID: 30504338; PMCID: PMC6245972.
22. Jones S, Newall F, Monagle P. Novel perspectives on diagnosis and clinical significance of the post-thrombotic syndrome in children. *Expert Rev Hematol*. 2016 Oct;9(10):965-75. doi: 10.1080/17474086.2016.1230012. PMID: 27677803.



## 10. ŽIVOTOPIS

Marta Despotović rođena je 17. prosinca 1997. godine u Rijeci. S odličnim uspjehom završava Osnovnu školu Milan Brozović u Kastvu i Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisuje 2016. godine. Od početka svog akademskog obrazovanja kontinuirano se bavila studentskim aktivizmom ponajprije kroz obavljanje dužnosti predstavnika generacije upisane u ak. god. 2016./17., natjecanjem na sveučilišnim i državnim studentskim sportskim natjecanjima te radom u studentskim udrugama i fakultetskim tijelima.

Istaknula se uspjesima u studentskom sportu osvajanjem četiri medalje na državnim studentskim natjecanjima Unisport Finals, sedam medalja na međunarodnim sportsko-edukacijskim susretima biomedicinskih fakulteta Humanijada i priznanjem za najbolju sportašicu Unisport lige Sveučilišta u Rijeci. Vršila je dužnost predsjednice Studentskog športskog društva SOSS (2020.-2022.), članice Studentskog zbora i Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Tijekom akademske godine 2021./22. aktivno je sudjelovala na dva međunarodna kongresa.

Od 2016. godine licencirani je spasilac na otvorenim vodama, aktivni volonter i član interventnog tima u Društvu Crvenog križa Primorsko-goranske županije.

Za njezin rad na području studentskog aktivizma u 2021. godini dodijeljena joj je Dekanova nagrada.

## **ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA**

**Predmet:** istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

### **Duboka venska tromboza u djece s malignim bolestima**

**Glavni istraživač:** Marta Despotović

**Mentor:** prof.prim.dr.sc. Jelena Roganović, dr.med.

**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnice Klinike za pedijatriju
- Suglasnost mentorice

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO**  
**SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.  
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.  
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.  
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/49  
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Zamjenik Predsjednice povjerenstva  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

