

TROMBOFILIJE DIJAGNOSTIKA I TRETMAN

UVOD

Krv ima izuzetnu osobinu da se prilagođava obimu i specifičnim osobinama krvnih sudova. Ona je u stanju da sama od sebe obezbijedi prestanak isticanja iz sistema krvnih sudova kada je integritet krvnog suda narušen ili potpuno prekinut. Taj proces je omogućen postojanjem hemostaznog sistema čija je specifičnost u tome da pored uloge u zaustavljanju krvarenja omogući tečno stanje krvi i spriječi intravaskularno stvaranje tromba. Ove osobe-nosti hemostaznog sistema zahtijevaju da on bude aktivan samo onda kada je neophodno i ta aktivacija da bude prekinuta kada je krvarenje zaustavljeno.

U ostvarenju ovih funkcija učestvuju:

- endotel krvnog suda;
- trombociti;
- koagulacioni sistem;
- fibrinolitički sistem.

U sistemu hemostaze, u stalnoj u dinamičkoj ravnoteži, nalaze se činioci koji podstiču njegovu aktivaciju i činioci koji je inhibiraju kontrolišući na

taj način homeostazu organizma. Poremećaj na nivou bilo koje od ovih komponenti može dovesti do otklona u jednom smeru i do patološke sklonosti ka krvarenjima i/ili trombozama. Koagulacioni sistem je u suštini lanac veznih kaskadnih reakcija u kojima učestvuju enzimi (serinske proteaze) kao i koenzimi sa jedne strane i inhibitori koagulacije sa druge (Shema 1). Na taj način on učestvuje u sprečavanju krvarenja ali i sprečavanju patoloških tromboza. Poremećaji na nivou ovog sistema, mogu dovesti do krvarenja, tromboza ili do oba ova patološka pro-cesa.⁽²⁷⁾

Jedan entitet u kome su istovremeno prisutna hiperkoagulabilnost i sklonost ka trombozama uz posledični deficit faktora koagulacije i sklonost ka krvarenju pod nazivom diseminovana intravaskularna koagulacija takođe je predmet intenzivnih proučavanja i u velikoj mjeri su poznati njegovi mehanizmi i mogućnosti dijagnostike.^(2,35-42) Nasuprot sklonosti ka krvarenjima stoji sklonost ka trombozama odnosno hiperkoagulabilnim stanjima.⁽³⁻³²⁾

Tromboze predstavljaju jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u savremenom svijetu. Smatra se da oko 70% ljudi u razvijenim zapadnim zemljama umire od direktnih i/ili indirektnih posledica tromboza. Najčešće kliničke manifestacije arterijskih tromboza su ishemijska bolest srca, ishemijski cerebrovaskularni inzulti i tromboze perifernih arterija, dok se venski tromboembolijski fenomeni najčešće prezentuju kao duboke venske tromboze i/ili embolija pluća.

Iako su tromboze multifaktorijski poremećaji, smatra se da do njih dovode poremećaji na nivou:

1. endotela krvnog suda,
2. toka krvi
3. sastava krvi

Napredak u razumevanju hemostatskih mehanizama poslednjih godina, doprineo je razjašnjenju određenih fenomena u nastanku tromboza, pre svega onih zbog poremećaja "sastava krvi". U skladu sa ovim saznanjima razvio se i termin trombofilije, koji označava "porodičnu ili stečenu abnormalnost hemostatskih mehanizama koji može dovesti do predispozicije ka trombozama".⁽¹²⁾ O značaju ovih poremećaja govori i činjenica daje gotovo 50% svih venskih tromboza posledica trombofilija.

Najranije opisana nasledna trombofilija odnosila se na nedostatak antitrombina III (ATIII) a registrovana je u jednoj norveškoj porodici sa rekurentnim trombozama.⁽¹³⁾ Tada je prvi put ukazano na značaj inhibitora koagulacije u krvi. Kasnije su otkrivene nasledne trombofilije izazvane deficitom drugih antikoagulanasa kao što su protein C (PC) i protein S (PS). Trombofilija zbog nedostatka ATIII, PC i PS beleži se kod 10-18% bolesnika sa trombozom. Otkriće rezistencije aktiviranog faktora VIII (FVIIIa) na aktivirani protein C (APC) a zatim otkriće rezistencije aktiviranog faktora V (FVa) prema APC predstavlja značajan napredak u izučavanju tromboza. Ispitivanja su pokazala da se rezistencija FVa na APC, kao najčešća mutacija nalazi

kod 20-40% bolesnika sa venskom trombozom.⁽¹¹⁾ Urođeni deficit ATIII je sledeća nasledna trombofilija, dok se polimorfizam gena za protrombin, po nekim autorima, po učestalosti, nalazi odmah iza APC rezistencije/^(12,33)

PCR tehnika dovela je do otkrića genskih polimorfizama za faktore koagulacije ili njihove in-hibitore koji su takođe odgovorni za nastanak prije svega venskih tromboza.^{<26,37)} Pored svega razlog tromboze nije poznat u 35-60% slučajeva. Urođene trombofilije, usled deficita ATIII, PC, PS, rezistencije na APC nasleđuju se autosomno dominantno, što znači da se kod 50% članova porodice oboljelog nalazi isti nedostatak.^(1>20,21,32)

Venski tromboembolizam je predominantna klinička manifestacija urođene trombofilije najčešće lokalizovan na neuobičajenim mjestima (donji ekstremiteti, karlica, mezenterijalne vene, cerebralne vene, plućni embolizam). Obično se manifestuje kao tromboza dubokih vena ili kao plućni embolizam. Druga klinička stanja udružena sa naslednom trombofilijom su i postflebotrombotični sindrom, ulcera kruris, varfarinom izazvana nekroza kože, rekurentni spontani abortusi, neonatalna purpura fulminans. Tromboze se u ovih bolesnika javljaju u mlađem životnom dobu, obično prije 45 godine života, često se ponavljaju i komplikuju embolijama. Oko 55% osoba sa deficitom AT III, PC i PS imalo je venske tromboze a u 80% slučajeva tromboza se desila prije 40 godine života.⁽³⁰⁾

Vremenom je rastao broj poremećaja za koje je utvrđeno da dovode do nasledne sklonosti ka trombozama, da bi otkriće aktivirani protein C (APC) rezistencije^(U) dovelo do objašnjenja za 20-40% svih venskih tromboza, a napredak genetike i PCR tehnike do otkrića genskih polimorfizama za faktore koagulacije ili njihove inhibitore koji su takođe odgovorni za nastanak prije svega venskih tromboza^{/26,37)}

NASLEDNE TROMBOFILIJE

Nasledne trombofilije	Opšta populacija	Bolesnici sa trombozom vena
APC rezistencija Deficit antitrombina III Deficit proteina C Deficit proteina S Protrombin 202120 G>A Polimorfizam gena za trombomodulin	5-7% 0.05% 0.5% 0.1% 1-3% <0.01%	
Ostali defekti Hiperhomocistinemija Disfibrinogenemija Deficit FXII Hipo i displazmogenemija Deficit TFPI Deficit heparin kofaktora II Glikoprotein IIb/IIIa polimorfizam	5% <0.01%	10% <0,1%

REZISTENCIJA NA AKTIVIRANI PROTEIN C

Savremena shvatanja kao najvažnije uzroke nasljednih trombofilija navode APC rezistenciju čiji je najčešći uzrok pojedinačna mutacija na genu za faktor V (FV R506OJ, tzv. faktor V Leiden. Na površini endotelnih ćelija uz prisustvo i trombomodulina trombin aktivira protein C do APC koji inaktivira faktore Va i VIHa uz protein S kao kofaktor.⁽¹²⁾ Aktivirani protein C rezistencija (APC) je najčešća nasljedna trombofilija, koja je prisutna kod 20-40% svih pacijenata sa DVT.^(n23>29,44) Ovaj defekt je prisutan u oko 4-5% zdravih individua belaca⁽⁶⁾ mada se u nekim sredinama ovaj procenat kreće i do 15%.⁽³⁸⁾ Istovremeno ova nasljedna trombofilija je retka u crnaca i među orijentalnim narodima.⁽¹⁸⁾

APC rezistencija se određuje na osnovu aPTT zasnovanog metoda. U normalnim uslovima dodatak APC-a produžava aPTT, dok se u APC rezistenciji očekivano produženje ne zapaža.⁽¹¹⁾ Uzrok APC rezistencije je poremećaj na "cleavage" mjestu na FV na koje deluje APC. U najvećem broju slučajeva to je mutacija u kojoj je Arg na mestu 506 zamenjen Gln, tzv FV Leiden.^(6,14) Pored ove otkrivene su i nove mutacije Arg je na mestu 306 zamijenjen Thr (FV Cambridge)⁽⁴⁵⁾ ili Gly (FV Hong Kong).⁽⁷⁾ Bolest se najčešće manifestuje venskim trombozama u mladem uzrastu. Do pedesete godine 30-70 % bolesnika sa rezistencijom na APC dobije trombozu. U polovine bolesnika tromboza nastaje spontano a kod ostalih je udružena sa hirurškom intervencijom, imobilizacijom, traumom, trudnoćom porođajem ili korišćenjem oralnih kontraceptiva. Kod 60% žena kod kojih je tromboza nastala u trudnoći dokazana je rezistencija na APC.⁽⁴⁾

Dijagnostika ovih mutacija se zasniva na PCR tehnici otkrivanjem heterozigota ili homozigota (rede) na G1691 - A mutaciju.⁽⁶⁾

Akutnu trombozu kod ovih bolesnika treba liječiti heparinom i oralnom antikoagulantnom terapijom (OAT). Profilaktična antikoagulantna terapija primenjuje se kod homozigota i heterozigota sa rezistencijom na APC i kod bolesnika sa dva ili više poremećaja kada je rizik od tromboza povećan.^{<4>}

DEFICIT ANTITROMBINA III

Antitrombin III (AT III) je glavni fiziološki in-hibitor trombina kao i aktiviranih X, IX, XI i XII faktora.¹⁷ U ovim reakcijama ATIII se ireverzibilno vezuje za navedene serinske proteaze stvarajući komplekse u kojima su obe komponente inaktivirane.¹⁷ Inhibicija trombina pod dejstvom ATIII je spora u odsustvu heparina. Heparin ima katalizator-sku ulogu i ubrzava vezivanje ATIII za trombin.

Ove reakcije su ubrzane i do 2000 puta u prisustvu heparina, pa je to i mehanizam njegovog terapijskog antikoagulantnog dejstva.⁽³⁾ Sintetiše se u endotelnim ćelijama pod kontrolom gena na hromozomu⁽¹⁾.

O značaju ATIII kao fiziološkog inhibitora koagulacije govori visoka incidenca venskih tromboza u pacijenata sa urođenim deficitom ATIII.⁽³⁰⁾ Prevalenca ovog deficita varira među različitim etničkim populacijama, ali se smatra da se kreće između 1/2000 do 1/5000 u opštoj populaciji, dok se beleži da je 5% svih trombotskih epizoda (prije svega venskih) kod osoba mlađih od 40 godina posledica naslednog deficita ATIII.⁽¹⁷⁾ Postoje dva glavna oblika ATIII deficijencije.⁽³⁰⁾ Tip I se odlikuje istovremenim smanjenjem funkcionalne aktivnosti i proteinskog antigena, dok se tip II odlikuje abnormalnom strukturom ATIII pa je funkcionalna aktivnost niža od antigena koncentracije. Otkriveni su brojni genetski defekti gena za ATIII koji dovode do kvantitativnih i kvalitativnih abnormalnosti. Laboratorijsko testiranje deficita ATIII zasniva se na hromogenom metodu određivanja aktivnosti ATIII⁽³⁵⁾ koja je metoda izbora, dok je ELISA određivanje antigena ATIII dopunski test.⁽¹⁷⁾

Liječenje akutne tromboze kod bolesnika sa nedostatkom ATIII sprovodi se heparinom u kontinuiranoj infuziji tako da se aPTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) održava 1.5-2.5 puta duže od normalnih vrijednosti što zahtijeva i veće doze heparina. Ako se ne postigne adekvatno vrijeme aPTT, najčešće zbog niske vrijednosti ATIII potrebno je isti nadoknaditi koncentratom ATIII ili plazme. Poluzivot ATIII je 48 sati. Tek kada se postigne adekvatna heparinizacija liječenje treba nastaviti oralnom antikoagulantnom terapijom.⁽⁴⁾ Profilaktičko liječenje treba sprovoditi pre hirurške intervencije i postoperativno, u toku porođaja i postpartalno, trećem trimestru trudnoće kod dugotrajne imobilizacije. Profilaksa se sprovodi antikoagulantima i koncentratom ATIII. Dugotrajna antikoagulantna terapija se ne preporučuje osobama koje nije-su imale epizode tromboembolizma.⁽⁴⁾

DEFICIT PROTEINA C

PC je vitamin K zavistan faktor koji ima ulogu u inhibiciji koagulacije, kao i stimulisanju fibri-nolize.¹⁶ APC koji nastaje iz PC inhibira FVa i FVIIIa i na taj način spriječava stvaranje FXa i trombina, i smanjuje stvaranje fibrina.⁽¹⁶⁾ Sintetiše se u jetri, Leyding-ovim ćelijama testisa i epididimisa a pod kontrolom je gena na hromozomu 2. Aktivacija PC odvija se u prisustvu Ca jona pod dejstvom trombina koji odvaja peptid aktivacije i nastaje APC. Da bi se odigrao proces aktivacije potrebno je da se trombin veže za trombomodulin na površini endotelnih ćelija. Na taj način trombin gubi sposobnost djelovanja na fibrinogen i trombocite a pojačava se njegova aktivnost prema ATIII. Međutim, da bi APC djelovao neophodno je prisustvo PS koji je vezan za endotel i trombocite i tek tada kompleks ATIII/PS vrši inaktivaciju FVa i FVIIIa. Kongenitalna deficijencija PC prvi put je opisana 1981. godine,⁽²²⁾ a nakon toga su opisivani i drugi slučajevrporodičnog deficita PC.⁽⁵⁾ Deficit se nasleđuje autozomno dominantno i klinički se mani-festuje prije svega venskim trombozama, kao i većina drugih naslednih trombofilija. Heterozigotna PC deficijencija se otkriva u oko 5% svih pacijenata sa venskim trombozama/⁽¹⁹⁾ dok se deficit PC nalazi u 1/200 do 1/300 individua u opštoj populaciji/³⁴

Na osnovu imunološkog i funkcionalnog ispitivanja PC deficijencija se klasifikuje na tip I i II. Tip I je značajno češći i karakteriše se sniženom aktivnošću i antigenom, dok u tipu II postoji normalan ukupni nivo (antigen), ali snižena funkcionalna aktivnost/^{1^} Ukupno 160 mutacija gena za PC je opisano do 1995. godine.⁽³⁴⁾

Rutinsko određivanje PC podrazumeva hro-mogeni i koagulacioni test, dok je ELISA test dopunski/¹⁷

Liječenje akutnih tromboza u bolesnika sa deficitom PC i PS sprovodi se heparinom tako da se aPTT održava 1.5-2.5 puta duže od normalne a zatim se nastavlja sa oralnom antikoagulantnom terapijom. Kod homozigota može se davati supstitucija koncentratom PC ili plazme. Poluživot PC je 8 sati. Kod bolesnika sa PC deficitom kontraindikovano je započinjati liječenje oralnim antikoagulansima zbog nastanka nekroze kože. Kod tih bolesnika sa nekrozom treba obustaviti recimo kumarin, primijeniti K vitamin, koncentrat PC ili plazmu uz heparin.

DEFICIT PROTEINA S

PS je takođe vitamin K zavistan faktor koji je kofaktor u inkativaciji FVa i FVIIIa pod dejstvom APC/¹⁷ Normalno je oko 60% cirkulišućeg PS vezan za C4b - vezujući protein, i promjene njegovog nivoa u plazmi, mijenjaju i nivo slobodnog PS. Kako je jedino u slobodnom obliku PS aktivan, na taj način C4b vezujući protein na određen način reguliše i antikoagulantnu aktivnost PC - trombo-modulin - PS sistema/¹⁷

Kongenitalna PS deficijencija je opisana 1984 godine u više porodica sa istorijom rekurentnih venskih tromboza/⁸ⁱ⁴² Heterozigotna PS deficijencija se opisuje kao čest uzrok venskih tromboza, i javlja se u oko 5% svih tromboza/^{15>}

Postoje tri oblika deficita PS. U tipu I postoji smanjenje ukupnog PS, što rezultuje i smanjenjem slobodnog PS.⁽¹⁵⁾ U tipu II totalni PS antigen je normalan, ali su slobodni PS, kao i PS aktivnost sniženi. Ovo je verovatno posljedica poremećaja PS ili C4b vezujućeg proteina/⁹ U tipu III koji je redi ravnoteža između slobodnog i vezanog PS je poremećena u korist vezanog, što uzrokuje nizak nivo slobodnog PS/⁹ Aktivnost PS se određuje koagula-cionim testom, koji može da da lažno negativan rezultat u slučaju APC rezistencije, dok se ukupni i slobodni PS antigen određuju ELISA testom/¹⁷

PROTROMBIN 20210 G>A

Protrombin 20210 G>A gen mutacija uz povišen nivo protrombina je opisana kao nezavisni faktor rizika za nastanak venskih tromboza.⁽³⁷⁾ Pojedinačna mutacija G20210-A mutacija je pronađena u 18% pacijenata sa trombozama i u oko 1% opšte populacije a udružena je sa povišenim nivoom protrombina/³⁷ Novije studije su ukazale na sličnu incidencu ovog alela u normalnoj populaciji, mada je incidenca mutacije kod pacijenata sa trombozama niža (55.5 i 7.1%), i nije potvrđena korelacija sa povišenim vrednostima protrombina/^{10,25} Ovakav nalaz je onemogućio da se nivo protrombina koristi kao "screening" test za ovu naslednu trombofiliju, tako da je PCR ispitivanje ove genske mutacije jedini način dokazivanja/^{17,37}

POLIMORFIZAM GENA ZA TROMBOMODULIN

Trombomodulin (TM) igra ulogu receptora za trombin na endotelnim ćelijama, i na taj način aktivira PC. Analizom 5' regiona gena za TM otkrivene su mutacije udružene sa rizikom za arterijsku trombozu/²⁶ ali novija ispitivanja ukazuju i na mogućnost da su ovi polimorfizmi nezavistan faktor rizika i venskih tromboza/¹⁷,

DISFIBRINOGENEMIJA

Kongenitalna disfibrinogenemija je opisana u preko 100 slučajeva, a neki autori navode da na ove poremećaje otpada oko 1 % svih neobjašnjenih venskih tromboza, iako za potpuniju analizu nedostaje dovoljan broj studija. Poremećena funkcija fibrino-gena se dijagnostikuje relativno lako na osnovu trombinskog vremena, pa jednostavna "screening" dijagnostika omogućava lakše testiranje ove u odnosu na druge trombofilije/¹⁷

DEFICIT FXII

Deficijencija faktora XII je opisana kao faktor rizika za nastanak kako arterijskih, tako i venskih tromboza,⁽²⁴⁾ ali ovo nije potvrđeno u drugim studijama, tako da uprkos visokoj incidenciji ove deficijencije u zdravoj populaciji (1.5-3%),⁽²³⁾ određivanje aktivnosti FXII nije ušlo u rutinsko ispitivanje prilikom sumnje na trombofiliju.

HIPERHOCISTEINEMIJA

Hiperhomocisteinemija za koju je bilo poznato daje razlog arterijskih tromboza, u visokom procentu je i faktor rizika za venske.^{(12>17>} Pokazano je da povećani nivo i FVIII i homo-cisteina⁽²⁹⁾ mogu da budu udruženi sa postojanjem venskih tromboza mada njihov nivo u mnogome zavisi od uticaja faktora sredine.

OSTALI DEFEKTI

Nalaz o udruženosti deficita određenih činilaca hemostaze sa venskim trombozama i jasno definisanim trombofilijama, prisutan je i kod sus-pektnih deficita inhibitora tkivnog puta koagulacije (TFPI)_(12,17)

Hipo- i displazminogenemija opisani su u literaturi kao veoma rijetki uzroci naslednih tromboza (i2,i7) Povećanje nivoa inhibitora aktivatora plazminogena (PAI1) inhibira fibrinolizu što može uzrokovati trombozu. Dokazano je da mlađe osobe sa akutnim infarktom miokarda imaju umanjenu fibrinolitičku aktivnost zbog povećanog nivoa PAI 1.⁽⁴⁶⁾

Nasledne trombofilije kao što su polimorfizam metil tetrahidrofolat reduktaze nisu definitivno vezani sa poremećajima sistema koagulacije već utiču na ostale komponente hemostaze.

KOMBINOVANI DEFEKTI

Mada su kombinovani defekti deficita AT III, PC i PS opisani oni su izuzetno rijetki. Takođe opisana je kombinacija defekta Faktora V Leiden u kombinaciji sa nedostatkom ATIII, PC i PS. Opisane su familijarne trombofilije sa venskim trombozama u kombinaciji FV Leiden sa deficitom ATIII ili PS.<²⁸>

STEČENE TROMBOFILIJE

Prikazane su stečene trombofilije, odnosno sekundarna protrombotska stanja.

Po učestalosti i značaju od stečenih trombofilija najznačajnije mjesto zauzima ona izazvana lupus antikoagulansom odnosno, antifosfolipidnim antitijelima.

Antifosfolipidna antitijela	Arteficijelne površine
Hiperhomocisteinemija	(valvule)
Ateroskleroza	Oralni kontraceptivni
Imobilizacija	Paroksizmalna noćna hemoglobinurija
Postoperativna stanja	Trombocitopenijska trombotična purpura
Obimne traume	Mijeloproliferativne bolesti
Vaskuliti	Dijabetes
Hiperviskoznost	Hiperlipidemija
Nefrotski sindrom	Heparin indukovana trombocitopenija
Maligna oboljenja	Sepsa
Trudnoća i postpartalni period	L-asparaginaza
Godine	GM-CSF
	Gojaznost

TROMBOFILIJA IZAZVANA LUPUS ANTIKOAGULANSOM

U bolesnika sa lupus antikoagulansom (LA) rekurentne tromboze opisuje se u oko 60% slučajeva. Prvi put je dokazan u sistemskom eritemskom lupusu (35%) po čemu je dobio ime. LA je imunoglobulin klase IgG i IgM uperena protiv protein-fosfolipidnog kompleksa koji često uključuje beta 2 glikoprotein i protrombin.

Antifosfolipidna antitijela, odnosno, LA inhibira fosfolipide u reagensu za određivanje aPTT zbog čega je to vrijeme produženo. Poznato je da produženo aPTT prati krvarenje, međutim kod bolesnika sa LA nastaju tromboze. Mehanizam nastanka tromboza je nepoznat. Prisustvo LA uz postojanje nalaza tromboze, spontanog pobačaja ili trombocitopenije predstavlja primarni fosfolipidni sindrom. U 70% bolesnika sa LA dokazuju se i antikardi-lipinska antitijela ELISA metodom a postoji i lažno pozitivan test na sifilis (VDRL).

Liječenje akutne tromboze sprovodi se heparinom a zatim oralnim antikoagulantima uz održavanje INR 3-3.5. Prevencija se preporučuje kod hirurških intervencija, imobilizacija trudnoće i porođaja. U lečenju se koriste još aspirin, pronison, imunoglobulini, plazmafereza i imunosupresivi.

RIZIK UZIMANJA ORALNIH KONTRACEPTIVA I TRUDNOĆE ZA RAZVOJ STEČENE TROMBOFILIJE

Procenjuje se da je rizik nastanka venskih tromboza kod žena koje ne uzimaju oralne kontraceptive 0.4 - 0.8 na 10 000 stanovnika godišnje. Incidenca dubokih venskih tromboza (DVT) kod žena koje koriste kontraceptive iznosi 3.0 na 10 000 za isti period, dok u osoba sa dokazanom mutacijom FV Leiden incidenca iznosi 28.5 na 10 000. Prisutne su značajne varijacije u odnosu na etničku pripadnost a postoje i značajne geografske razlike.

Venski tromboembolizam uključujući i fatalnu emboliju pluća je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u trudnoći. Rizik za trombozu postoji najmanje 6 nedelja nakon porođaja. Navode se podaci da se u 60% slučajeva trudnica koje su razvile, po prvi put, DVT kao razlog nalazi APC rezistencija. Zbog ovih i ovakvih rizika preporučeni su brojni tromboprolifaktički protokoli u toku trudnoće kod osoba sa dokazanom trombofilijom. U prevenciji DVT, neki autori, tokom prvog i trećeg trimestra preporučuju heparin sa supstitucijom oralnom antikoagulantnom terapijom u drugom trimestru. Drugi primenjuju heparin u drugom i trećem trimestru s.c. na 12 sati i 6 nedelja postpartalno. Danas brojni kliničari

sugeriraju davanje heparina tokom čitave trudnoće sa nastavkom oralne antikoagulantne terapije u trajanju do 2 mjeseca nakon porođaja. Žene koje planiraju trudnoću treba da obustave antikoagulantnu oralnu terapiju i nastave sa heparinom s.c. U ove svrhe koristi se i nefrakcionirani i niskomolekularni heparin. Kod niskomolekularnog heparina nije neophodan strogi monitoring.

DIJAGNOSTIKA TROMBOFILIJA

Za ova stanja ne postoje validni "screening" testovi. Zato je neophodno koristiti trombofilija "panel".

Ovo predstavlja skup način testiranja i vrlo često je teško odrediti pacijente koje bi trebalo testirati na prisustvo trombofilije. Upravo iz tog razloga pokušaji da se pronađu testovi koji bi mogli da predstavljaju jeftini i široko dostupan "screening za testiranje prisustva trombofilija su predmet intereso-ovanja poslednjih godina.^(30>33) Najveći napredak u tom smislu napravljen je uvođenjem Acticlot V-out testa, American diagnostica, 1998, koji može biti od koristi u dijagnostičkom algoritmu za trombofilije (APC rezistenciju, ali i da ukaže na suspektni deficit PC, PS ili ATIII).

Rutinski testovi:

APC rezistencija (modifikovano aPTT),

hiperhomociteinemija

aktivnost PC

aktivnost PS

ATIII aktivnost

Protrombin 20210 mutacija (PCR tehnika)

LA senzitivni (niski fosfolipidi) aPTT

Dodatni testovi (manji prioritet):

TT- trombinsko vrijeme (disfibrinogenemija)

plazminogen aktivnost i antigen

alfa-2 antiplazmin t-PA aktivnost i antigen heparin kofaktor II aktivnost

Potvrđni testovi:

FV Leiden (PCR tehnika)

ATIII, PC, PS antigen (ELISA)

DRVVT, DRVVT uz fosfolipide, heksagonal-na inhibicija fosfolipida, antikardiolipinska antitela (IgG, IgM) (ELISA).

Eventualni testovi:

polimorfizam metilentetrahidrofolat reduktaze

GPIIb/IIa polimorfizam

lipoprotein (a)

TFPI aktivnost i antigen

BOLESNICI KOJE TREBA TESTIRATI NA TROMBOFILIJU

Testiraju se pacijenti ukoliko je kod njih prisutan jedan ili više sledećih kriterijuma:

- pozitivna porodična anamneza
- rekurentne idiopatske tromboze
- tromboze u mlađem životnom dobu (<40 godina)
- tromboze nakon trivijalnih provokacija
- udruženost arterijskih i venskih tromboza
- udruženost tromboze i spontanih pobačaja
- tromboze neobičnih lokalizacija
- kumarinom indukovana nekroza kože
- neonatalna purpura fulminans

Aktivan stav čak podrazumeva ispitivanje na trombofilije svih pacijenta koji razvijaju venske tromboze u situacijama koje nisu posledica malig-niteta, velikih hirurških intervencija, trudnoće i porođaja i/ili dugotrajne imobilizacije, bez obzira na godine jer se prisustvo jasno definisanih trombofilija otkriva u skoro 60% svih venskih tromboza.

Pacijente treba testirati na trombofilije, kada prođe akutna faza tromboze, kada se isključe stečena stanja koja mogu da uzrokuju poremećaje (trudnoća, oboljenja jetre i bubrega, kontraceptivne pilule, zapaljenjski procesi). S obzirom da oralna antikoagulantna terapija utiče na PC, testove treba izvoditi najmanje deset dana nakon isključenja ove terapije. Iako heparin takođe utiče na kaogulacione testove za trombofilije, smatra se daje, ukoliko je to neophodno, moguće ispitivati pacijente, pre svega ukoliko su na terapiji niskomolekulskim heparinom.

Ispitivanje pacijenata na trombofilije treba da se vrši u specijalizovanim laboratorijama, pod nadzorom obučanih lekara, jer selekcija pacijenata, izvođenje i interpretacija testova zahtijevaju visoku obučanost i iskustvo. Ukoliko se utvrdi abnormalnost testove treba ponoviti, da bi se potvrdila dijagnoza, a kod naslednih trombofilija treba sprovesti porodično ispitivanje.

TRETMAN AKUTNIH VENSKIH TROMBOZA

Tretman akutnih venskih tromboza u bolesnika sa naslednom trombofilijom sličan je tretmanu pacijenata sa stečenim defektima. Heparin se ordinira u infuziji sa 1300 U na sat nakon bolusa od 5000 U sa održavanjem indeksa aPTT 1.5-2.5. Heparin se daje najmanje 5 dana ili do INR (Internacionalni indeks - odnos protrombinskog vremena bolesnika prema kontroli) ne bude < 2.0. Terapijski indeks INR treba da se održava između 2.0 - 3.0. Lečenje se nastavlja kumarinom vodeći računa o riziku nastanka nekroze kože kod deficita PC i PS te se nastavak lečenja oralnim antikoagulantima - kumarinom započinje dozama manjim od 10 mg dnevno.

Bolesnici sa naslednom trombofilijom i prvom epizodom venske tromboze treba da budu na antikoagulantnoj terapiji 6 meseci sa održavanjem INR 2.0-3.0. Kod bolesnika koji nemaju trombofiliju antikoagulantni tretman od 6 meseci pokazao se superiornijim nego 6 nedelja. Obzirom na činjenicu da trombofilija predstavlja permanentni rizik tretmana u trajanju od 6 meseci je optimalno vrijeme u ovih bolesnika.⁴¹ Asimptomatski članovi porodice, zahtijevaju praćenje i profilaksu u visoko rizičnim situacijama (hirurška intervencija, trudnoća, dugotrajna mobilizacija), uz izbegavanje drugih faktora rizika tromboze (oralni kontraceptivi).

Umjesto zaključka a u svjetlu svih naprijeh navedenih činjenica neophodno je istaći da se dan trombofilije nameću kao veoma značajan problem medicinskoj praksi i po učestalosti u nastanku pri svega, venskih tromboza i po ozbiljnosti stanja posledica koje one izazivaju. Prepoznavanje i prevencija epizoda tromboza sa pretpostavljeno trombofilijom može značajno da utiče na incidenc morbiditeta i da smanji broj fatalnih ishoda. Ključna naslućivanja i izbor pacijenata za testiranje trombofiliju zahtijeva veoma složene, savremene i izuzetno skupe dijagnostičke procedure zbog čega je taj postupak delikatan i mora biti veoma racionalan.

Na kraju iz svega proizilazi da visokospecijalizovana zdravstvena institucija tipa kliničko centra treba i mora da raspolaže opremom i timom stručnjaka, gdje hematolozi-eksperti za hemostazu imaju odlučujući uticaj, za otkrivanje i prevenciju trombotičkih stanja i odgovarajući tretman tromboza; Koliko se svijet danas ozbiljno odnosi prema ovom problemu govori brojnost organizovanih centara za trombozu i hemostazu, čemu treba biti napredan.

LITERATURA

1. Aich M S, Gandrille J, Emmerich: A Rev of Mutations Causing Deficiencies of Antitrombin, Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (1) 81-89.
2. Bakič M i Antović J. *Diseminovana intravas-kularna koagulacija, Grafika - Pirot*, 1996.
3. Bauer KA, Rosenberg RD. Control of coagulation reactions in William's Hematology, 5th ed, ed by Beutler E. et al, New York, McGraw Hill Inc, 1995; 1239-52.
4. Bauer KA. The hypercoagulable state in William's Hematology, 5th ed, ed by Beutler E. et al, New York, McGraw Hill Inc, 1995; 1525-31.
5. Bertina RM, Broekmans AW, Van der Linden IK, Mertens K. Protein C deficiency in Dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1982; 48:1-5.
6. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
7. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg 306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998; 91: 113-9.
8. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 1984; 311: 1525-28.
9. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood* 1986; 67: 504-8.
10. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnan M, Shwe KH, Hay CRM. The prothrombin gene 2021(variant: Prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5.
11. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 1004-8.
12. De Moorleose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening tests for thrombophilic patients: which tests, for which patients, by whom, when and why. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 321-7.
13. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrhag* 1965; 13:516-30.
14. Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Finessinger JN, Aich M. A new cause of familial hypercoagulable state: Activated protein C resistance. *Press Med* 1994; 23: 1285-87.
15. Engesser L, Broeckmans AW, Briet E, Brommer EJP, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: Clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987; 106: 677-682.
16. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 135-45.
17. Francis JL. Laboratory investigation of hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (2): 111-26.
18. Fujimura H, Kambayashi J, Monden M, Kato H, Miyata T. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thromb Hemost* 1995; 74:1381-82.
19. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemostas* 1988; 59: 18-22.
20. Galnick HR and Connaghan DG. Hereditary abnormalities of fibrinogen in William's Hematology, 5th ed, ed by Beutler E. et al, New York, McGraw Hill Inc, 1995; 1439-54.
21. Green D. Disorders of the vitamin K -dependent coagulation factors in William's Hematology, 5th ed, ed by Beutler E. et al, New York, McGraw Hill Inc, 1995; 1481-85.
22. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-75.
23. Halbmayr WM, Haushofer A, Schon R, Fischer M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coag Fibrinol* 1994; 5: 51-57.
24. Halbmayr WM, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M. Factor XII (Hageman factor) deficiency: A risk factor for thromboembolism. Incidence.