

Stećeni poremećaji hemostaze u oralnoj kirurgiji

Nižetić, Lina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:464269>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine
Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Lina Nižetić

STEČENI POREMEĆAJI HEMOSTAZE U ORALNOJ KIRURGIJI

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor: doc. dr. sc. Ivan Zajc, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Maroje Burum, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Suzana Stanković, mag. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 44 stranice

1 tablicu

2 slike

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Od srca želim zahvaliti svima koji su bili uz mene tijekom ovog predivnog razdoblja života.

Zahvaljujem dragom mentoru, doc.dr.sc. Ivanu Zajcu, na pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem dragim profesorima na usađivanju želje za znanjem i neprestanim učenjem.

Zahvaljujem dragim prijateljima uz čiju podršku i bodrenje tijekom polaganja ispita sve biva lakšim, a studentsko doba postaje nezaboravno.

Riječima ne mogu izraziti zahvalnost dragoj mami i dragom tati te dvjema predivnim sestrama i njihovim obiteljima što su vjerovali u mene i poticali me da činim više. Hvala vam što ste mi nesebično sve pružali. Hvala Ediju što je tu sa mnom.

Na kraju, hvala dragom Bogu što me prati svojom dobrotom i milošću u sve dane.

Stečeni poremećaji hemostaze u oralnoj kirurgiji

Sažetak

Hemostaza je složeni prirodni proces međusobno povezanih reakcija koje sudjeluju u zaustavljanju krvarenja. Svojim mehanizmom održava krv u tekućem stanju te sprječava prekomjeren gubitak krvi. Hemostazu čine 4 faze, a to su: faza krvnih žila, faza stvaranja trombocitnog čepa, faza zgrušavanja te faza fibrinolize. Kada je uravnoteženi proces hemostaze ugrožen, pojavljuje se sklonost prekomjernom krvarenju ili zgrušavanju krvi. Stečeni poremećaji hemostaze mogu zahvatiti bilo koju od 4 faze hemostaze, a njihove se kliničke slike razlikuju. Nastanku poremećaja pridonose metaboličke i upalne bolesti koje dovode do oštećenja stijenke krvnih žila. Nadalje, oštećenje koštane srži dovodi do neadekvatnog stvaranja trombocita, a povećana funkcija slezene do pojačanog razaranja i zadržavanja trombocita. Na fazu zgrušavanja utječu bolesti jetre, koja je važna u sintezi čimbenika zgrušavanja, te mnogobrojni lijekovi koji djeluju na proces zgrušavanja. Razna stanja mogu dovesti do komplikacija zbog ubrzane razgradnje ugruška te uzrokovati krvarenje, odnosno tromboemboliju pri izostanku fibrinolize.

Ključne riječi: hemostaza; krvarenje; koagulum

Acquired Hemostasis Disorders in Oral Surgery

Summary

Hemostasis is a complex natural process of interrelated reactions which cause bleeding to stop. Its mechanism preserves blood liquidity and prevents excessive blood loss. Hemostasis consists of four steps: vascular spasm, platelet plug formation, blood coagulation and clot dissolution (lysis). When the balance of hemostasis process is disturbed, excessive bleeding or blood clotting may occur. Acquired hemostasis disorders can affect any of these four steps and can develop various clinical features. Different metabolic and inflammatory diseases may affect the vascular spasm. Furthermore, bone marrow damage disables platelets formation, while splenic hyperfunction leads to platelet destruction and preservation. Since coagulation factors synthesis occurs in the liver, various liver diseases, as well as medications which control the coagulation process, affect the coagulation process. Premature clot degradation can cause excessive bleeding, while the absence of clot degradation leads to thromboembolism.

Keywords: hemostasis, bleeding, thromboembolism

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. OSNOVNI MEHANIZMI HEMOSTAZE I NJIHOVA INTERAKCIJA..... | 3 |
| 2.1. Faza krvnih žila..... | 4 |
| 2.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa..... | 4 |
| 2.3. Faza zgrušavanja..... | 5 |
| 2.4. Faza fibrinolize..... | 8 |
| 3. KLINIČKI I LABORATORIJSKI NALAZI..... | 10 |
| 3.1. Klinička obilježja poremećaja hemostaze..... | 10 |
| 3.2. Laboratorijske pretrage..... | 10 |
| 4. KLASIFIKACIJA STEČENIH POREMEĆAJA HEMOSTAZE..... | 13 |
| 4.1. Stečeni poremećaji stijenke krvnih žila..... | 13 |
| 4.1.1. Metabolički poremećaji..... | 13 |
| 4.1.2. Poremećaji koji dovode do vaskulitisa..... | 17 |
| 4.2. Stečeni poremećaji trombocita..... | 20 |
| 4.2.1. Stečeni kvantitativni poremećaji trombocita..... | 20 |
| 4.2.1.1. Stečene trombocitopenije..... | 20 |
| 4.2.1.2. Stečene trombocitoze..... | 25 |
| 4.2.2. Stečeni kvalitativni poremećaji trombocita ili trombocitopatije..... | 26 |
| 4.3. Stečeni poremećaji zgrušavanja..... | 28 |
| 4.3.1. Poremećaji zgrušavanja zbog djelovanja protuzgrušavajućih lijekova..... | 28 |
| 4.3.2. Poremećaji zgrušavanja vezani uz bolesti..... | 29 |
| 4.4. Stečeni poremećaji fibrinolize..... | 31 |
| 4.4.1. Tromboembolijska stanja..... | 33 |
| 5. RASPRAVA..... | 36 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 38 |
| 7. LITERATURA..... | 40 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 44 |

Popis skraćenica

F V – faktor V

F VII – faktor VII

F IX – faktor IX

F IXa – aktivirani faktor IX

F X – faktor X

F Xa – aktivirani faktor X

F XI – faktor XI

F XII – faktor XII

F XIII – faktor XIII

F XIIIa – aktivirani faktor XIII

ANA – antinuklearna antitijela, *antinuclear antibodies*

tPA – tkivni aktivator plazminogena, *tissue plasminogen activator*

PV - protrombinsko vrijeme

INR – International Normalized Ratio

PTV – parcijalno tromboplastinsko vrijeme

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

HSP – Henoch-Schönleinova purpura

AHE – akutni hemoragični edem

GP – glikoprotein

TNF – faktor tumorske nekroze, *tumor necrosis factor*

Ig – imunoglobulin

ITP - idiopatska trombocitopenična purpura

TTP - trombotična trombocitopenična purpura

vWF – von Willebrandov faktor

HUS – hemolitičko-uremični sindrom

DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija

CRH – hormon kortikotropin

DIF – direktna imunofluorescencija

PAN - poliarteritis nodosa

1. UVOD

Hemostaza predstavlja složeni proces međusobno povezanih reakcija koje sudjeluju u zaustavljanju krvarenja. Prema preciznijoj kliničkoj definiciji hemostaza je obrambeni mehanizam koji održavanjem krvi u tekućem stanju i kontroliranim sprječavanjem prekomjernog gubitka krvi iz intravaskularnog prostora neprekidno štiti organizam od krvarenja i patoloških trombotičkih događaja kao što su infarkt miokarda, moždani udar, arterijska ili duboka venska tromboza (1).

Ozljedom krvne žile dolazi do refleksne vazokonstrikcije malih arterija i arteriola, čime se usporava protok krvi te se smanjuje krvarenje, a ponekad dovodi i do potpunog zaustavljanja krvarenja. Time se omogućava kontaktna aktivacija trombocita i faktora zgrušavanja. Oslobađanjem sadržaja granula i adhezijom, trombociti stvaraju primarni ugrušak koji se ubrzo učvršćuje fibrinom nastalim pomoću sustava zgrušavanja. Potom započinje uklanjanje neželjenih depozita fibrina enzimskim cijepanjem, čime nastaju topljivi fibrinski fragmenti. (2).

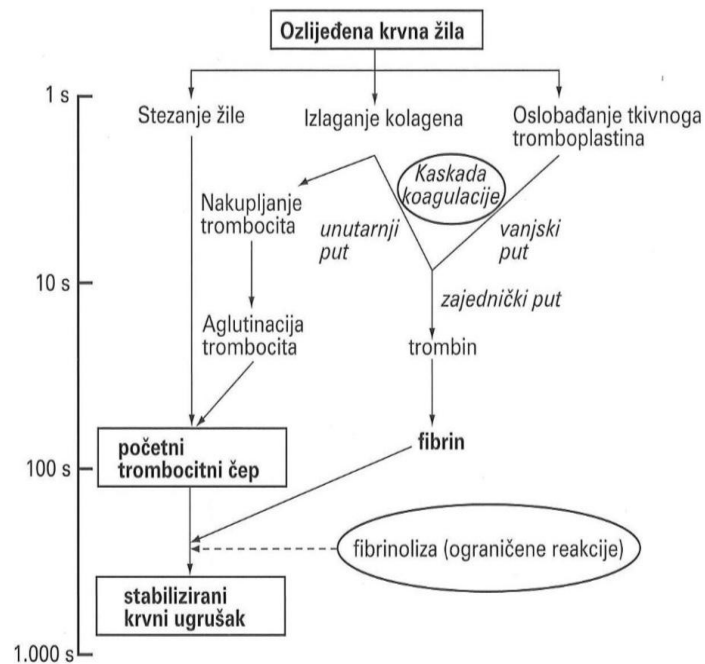
Često se koriste i pojmovi primarne i sekundarne hemostaze, pri čemu su za primarnu hemostazu odgovorni krvne žile i trombociti, dok sekundarna hemostaza obuhvaća faktore zgrušavanja čija aktivacija dovodi do stvaranja fibrina. Četvrtu fazu hemostaze čini fibrinoliza. Iako se pojmovi hemostaza i koagulacija često koriste kao sinonimi, bitno je naglasiti da je koagulacija samo jedan dio hemostaze (3).

Kada je uravnoteženi proces hemostaze ugrožen, mogu se pojaviti klinički znakovi hemoragijske dijadeze, odnosno sklonosti krvarenju spontano ili nakon minimalnih ozljeda ili hiperkoagulabilnost, odnosno tromboembolija (4,5). Poremećaji koji će biti opisani na sljedećim stranicama mogu nastati u svakoj od 4 faze te obuhvatiti razne kliničke slike i liječenja.

2. OSNOVNI MEHANIZMI HEMOSTAZE I NJIHOVA INTERAKCIJA

Hemostaza je posljedica međusobnog djelovanja nekoliko osnovnih mehanizama (Slika 1.).
Može se podijeliti u četiri osnovne faze (4):

- faza krvnih žila,
- faza stvaranja trombocitnog čepa,
- faza zgrušavanja
- faza fibrinolize.



Slika 1. Mehanizmi zaustavljanja krvarenja nakon ozljede krvne žile. Preuzeto s dopuštenjem izdavača: (4).

Prve tri faze su ujedno i osnovni mehanizmi zaustavljanja krvarenja uzrokovano oštećenjem krvne žile dok je četvrta faza oblik razgradnje i ograničavanja daljnjeg stvaranja ugruška (4).

2.1. Faza krvnih žila

Refleksno nakon ozljede krvnih žila dolazi do kontrakcije glatkih mišića u njoj, koja ponekad dovodi do zaustavljanja krvarenja. Do kontrakcije dolazi i u okolnom mikrovaskularnom bazenu u području ozljede zbog živčanog refleksa, lokalne miogene kontrakcije i otpuštanja autakoidnih čimbenika iz oštećenog tkiva i trombocita, bioloških faktora sličnog djelovanja kao hormoni (6). Preostale vazoaktivne tvari koje djeluju konstriktorski su serotonin, histamin i prostaglandini (4).

2.2. Faza stvaranja trombocitnog čepa

U vrlo kratkom vremenu, nakon spazma krvne žile, slijedi interakcija (međudjelovanje) trombocita s elementima oštećene stijenke krvne žile koje rezultira nastajanjem trombocitnog ugruška (4).

Trombociti nastaju u koštanoj srži iz megakariocita, a njihov normalan broj je od 150 do 300 x 10⁹/L. Poluživot trombocita iznosi 10 – 12 dana, nakon čega se uklanjaju sustavom tkivnih makrofaga slezene. U citoplazmi trombocita pristuni su aktivni čimbenici kao što su (6):

- kontraktilne bjelančevine (aktin, miozin, trombostenin)
- prostaglandini
- faktor stabilizacije fibrina te
- čimbenici rasta (potiču diobu i rast vaskularnih endotelnih stanica, glatkih mišića i fibroblasta).

Staničnu membranu trombocita čine glikoproteinska ovojnica i fosfolipidi. Glikoproteinska ovojnica uzrokuje prijanjanje stanične membrane uz oštećena područja stijenke krvne žile, ali sprječava prijanjanje uz normalan endotel. Fosfolipidi djeluju aktivacijski u procesu zgrušavanja krvi (6).

Nakon adhezije (priljublivanja) trombocita s oštećenom površinom krvne žile njihove se bjelančevine snažno kontrahiraju te uzrokuju otpuštanje zrnaca s aktivnim čimbenicima. Dolazi do aktivacije različitih liganada kao što su kolagen, von Willebrandov čimbenik (VWF), laminin, fibronektin i trombospondin koji, vežući se za trombocitne receptore,

omogućuju čvrsto priljubljanje i aktiviranje trombocita. Trombociti luče velike količine adenozin-difosfata (ADP) i tromboksana A_2 koji aktiviraju susjedne trombocite i čine ih ljepljivima te tako nastaje prvotni krvožilni čep, trombocitni čep, koji prijanja na izloženu bazalnu membranu i smanjuje krvarenje manjih žila i kapilara (4).

Sinteza farmakološki aktivnih molekula tromboksana A_2 i aktivacija faktora trombocita koji se vežu za specifične membranske receptore trombocita doprinosi nakupljanju trombocita. Daljnja kontrakcija trombocitnog čepa pomiješanog s fibrinom i dijelovima eritrocita i leukocita pridonosi zaustavljanju krvarenja (4, 6).

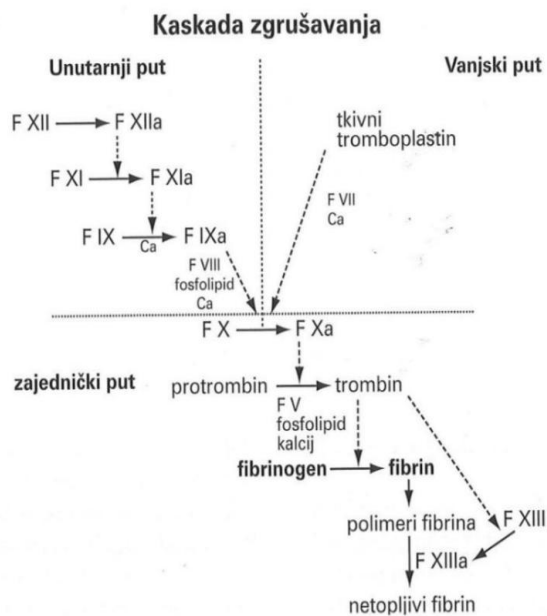
2.3. Faza zgrušavanja

Proces stvaranja trombina i fibrina kao konačnog proizvoda završava faza zgrušavanja. Sudjeluje veći broj bjelančevina od kojih se mnoge sintetiziraju u jetri (fibrinogen, protrombin, čimbenici V, VII, IX, X, XI, XII i XIII) te su ovisne o vitaminu K (čimbenici II, VII, IX i X). U početku proces zgrušavanja slijedi dva zasebna puta, unutrašnji i vanjski, koji se potom susreću i aktiviraju treći, zajednički put. Mehanizam zgrušavanja krvi opisan je teorijom o „kaskadi“, tj. o „slapu“. Prvotni se oblik (bjelančevina prethodnik) mijenja u „aktivni oblik“, koji zatim aktivira sljedećeg nasljednika u nizu. Za uspješnost reakcije moraju biti prisutni ioni kalcija te fosfolipidi (4).

Proces zgrušavanja započinju aktivacijske tvari iz oštećene stijenke krvne žile, trombocita i krvnih bjelančevina. Tvari koje pospješuju proces zgrušavanja nazivaju se prokoagulansi, a tvari koje ga sprječavaju antikoagulansi. U krvnoj struji normalno prevladavaju antikoagulansi. Međutim, pri prekidu kontinuiteta krvne žile, u području ozljede aktiviraju se prokoagulansi. Najvažniji antikoagulansi u krvi jesu antitrombin III, heparin i plazmin. Fiziološko značenje heparina vrlo je malo, ali se zato on primjenjuje medikamentno. Sav trombin koji se ne adsorbira za fibrinske niti, veže se s antitrombinom III koji zakoči njegov učinak (6).

Tri su bitne faze zgrušavanja (6):

1. kaskada kemijskih reakcija, pri čemu dolazi do stvaranja aktivatora protrombina
2. pretvaranje protrombina (faktor II) u trombin
3. trombin pretvara fibrinogen (faktor I) u fibrinski polimer te nastaju fibrinske niti koje umrežuju trombocite, krvne žile i plazmu.



Slika 2. Kaskada zgrušavanja. Preuzeto s dopuštenjem izdavača: (4).

Stvaranje aktivatora protrombina

Dva su načina aktiviranja protrombina, a to su vanjski i unutarnji put (Slika 2.). Vanjski put započinje oštećenjem stijenke krvne žile, dok unutarnji započinje ozljedom u samoj krvi ili izlaganjem krvi kolagenu. Glavnu ulogu u oba načina imaju bjelančevine plazme nazvane faktori zgrušavanja krvi. To su proteolitički enzimi u inaktivnom obliku koji aktivacijom uzrokuju kaskadne reakcije procesa zgrušavanja (6).

Vanjski put zgrušavanja

Vanjski put zgrušavanja započinje aktiviranje tkivnog čimbenika tromboplastina te za njegovu aktivaciju nije potreban kontakt. Vežanjem tromboplastina na faktor VII u prisutnosti kalcija nastaje kompleks koji aktivira faktore IX i X te time povezuje unutarnji i vanjski put zgrušavanja. Slijedi reakcija kojom aktivirani faktor X, F Xa, pretvara protrombin u trombin, također u prisutnosti kalcijevih iona i fosfolipida. Novonastali trombin pretvara topljivu bjelančevinu fibrinogen u plazmi u netopljivi fibrin. Polimerizacijom se stvara gel koji učvršćuje trombocitni čep (4).

Unutarnji put zgrušavanja

Unutarnji put zgrušavanja započinje aktiviranjem F XII u dodiru s površinom, npr. s kolagenom ili subendotelnim tkivom. Uključuje interakciju F XII i F XI, a za idući korak potreban je bivalentni kation neophodan za aktivaciju F IX u F IXa koji u reakciji s F VIII, fosfolipidima i kalcijevim ionima aktivira F X te time započinje zajednički put (4).

Pretvorba protrombina u trombin

Nastanak F Xa zajednički je korak unutarnjeg i vanjskog puta (6). F Xa u prisutnosti kalcijevih iona, fosfolipida i F V pretvara protrombin u trombin (4).

Pretvorba fibrinogena u fibrin

Trombin pretvara topljivu bjelančevinu fibrinogena u netopljivi fibrin. Fibrinogen je bjelančevina velike relativne molekularne mase (340 000) koja se stvara u jetri. Velika

molekularna masa sprječava da fibrinogen normalno prelazi u međustaničnu tekućinu, međutim, to je omogućeno kada dođe do patološke propusnosti krvnih žila (4,6).

Trombin djeluje na fibrinogen tako da iz svake molekule odcijepi četiri peptida male molekularne mase i stvara molekulu fibrinskog monomera. Fibrinski monomer se automatski polimerizira s drugim molekulama fibrinskog monomera i nastaju niti fibrina. Fibrinska mrežica isprva je labilno povezana slabim vodikovim vezama. Tek aktivacijom faktora stabilizacije fibrina, F XIIIa, kojeg aktivira trombin, dolazi do kovalentnog povezivanja molekula fibrinskog monomera i učvršćenja fibrinske mrežice (6). U osoba s pomanjkanjem tog faktora rane sporo cijele (4).

Ugrušak se počinje stezati nakon 20 – 60 minuta te se iz njega istisne tekućina zvana serum. Razlika između seruma i plazme jest u tome što serum ne sadržava fibrinogen i faktore zgrušavanja. Za retrakciju ugruška potrebni su trombociti koji u ugrušku nastavljaju otpuštati prokoagulanse. Najvažniji za retrakciju jesu faktor stabilizacije fibrina te kontraktilne bjelančevine (aktin, miozin i trombostenin). Retrakcijom ugruška rubovi prekinute krvne žile dodatno se privuku (6).

2.4. Faza fibrinolize

Nakon što je krvarenje zaustavljeno, fibrinolizom se uklanja fibrin. Širenje je ugruška ograničeno na nekoliko načina, budući da su molekule fibrina učvršćene zahvaljujući F XIII (4).

Jedan od sustava ograničenja širenja ugruška jest i fibrinolitički sustav. Vezanjem prekalikreina za kininogen nastaje kalikrein, unutarnji aktivator plazminogena. Iz endotelnih stanica oslobađa se tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) te ga pretvara u plazmin koji potom razgrađuje fibrinogen i fibrin. TPA je nespecifični enzim koji razgrađuje bjelančevine pa tako i F VIII i F V. Spomenuti sustav strogo nadziru inhibitor aktivatora plazminogena (ograničava djelovanje tPA-a) i alfa 2 - antiplazmin (ograničava djelovanje plazmina). tPA ima terapijsku vrijednost kao lijek koji se primjenjuje u razgradnji tromba u osoba s tromboembolijom i srčanim infarktom. Učinak mu traje 6 sati (4).

Produljeno djelovanje fibrinolitičkog sustava vezano je uz zacjeljivanje rane. Rana se ponovno prokrvljuje te se kapilarni bazeni šire u fibrinski ugrušak. Otpuštanjem tPA otvara se put plazminu za uklanjanje umreženog fibrina. Bez ovog sustava rane ne bi mogle zacjeljivati. Svrha je ostalih sustava ograničiti nastanak ugruška u malim žilama (tzv. mikrovaskularnu trombozu) na području ozljede (4).

Plazmin probavlja fibrinske niti, fibrinogen, F V, F VIII, protrombin i F XII (6). Smanjena fibrinoliza može biti odgovorna za nastanak tromboze, ateroskleroze te njezine trombotičke komplikacije. Često se u bolesnika s akutnom tromboembolijom u svrhu razgradnje ugruška rabe aktivatori fibrinolitičkog sustava: tkivni aktivator plazminogena, streptokinaza i urokinaza. (4)

Slina fiziološki ima fibrinolitičku aktivnost koja je smanjena zbog prisutnosti inhibitora fibrinolize iz krvi i eksudata rane. Tek kada se krvarenje i eksudacija smanje, povećava se fibrinolitička aktivnost sline. Plazminogen i aktivator plazminogena u fiziološkim uvjetima nalaze se u stanicama oralnog epitela i sulkusne tekućine. Osim toga, plazmin se normalno nalazi u plazmi i slini (7).

3. KLINIČKI I LABORATORIJSKI NALAZI

3.1. Klinička obilježja poremećaja hemostaze

Klinička se obilježja poremećaja hemostaze mogu očitovati na koži, sluznici i/ili na zglobovima. Na koži i sluznici pojavljuju se petehije, ekhimoze, purpore, paukoliki madeži, hematomi i žutica. Osobe s blagim oblicima poremećaja ne trebaju pokazivati kliničke znakove, dok su oni očiti kod osoba s teškim poremećajem hemostaze (4).

3.2. Laboratorijske pretrage

Dvije su kliničke pretrage čija je svrha procijeniti primarnu hemostazu (vazokonstrikcija i stvaranje trombocitnog čepa), a to su broj trombocita i vrijeme krvarenja. Normalan broj trombocita kreće se između 150 i $450 \times 10^9 /L$. Spontana krvarenja nastaju tek kada se broj trombocita smanji ispod $10 - 20 \times 10^9 /L$. Vrijeme krvarenja utvrđuje se standardiziranim rezom na podlaktici. Normalno je vrijeme krvarenja između 1 i 6 minuta, a dugotrajnim se smatra ono duže od 15 minuta (4).

Sekundarnu hemostazu čini kaskada zgrušavanja, a *vrijeme zgrušavanja* testira unutarnji put zgrušavanja (8).

Laboratorijske pretrage obuhvaćaju (4):

1. protrombinsko vrijeme (PV)
2. međunarodni normalizirani omjer (INR)
3. nektivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV)
4. aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)
5. trombinsko vrijeme
6. test fibrinogena

7. produkti razgradnje fibrina
8. specifični testovi čimbenika zgrušavanja
9. probirni testovi inhibitora čimbenika zgrušavanja.

1. Normalan PV je 11 – 13 sekundi. PV daje uvid u vanjski sustav zgrušavanja i mjeri prisutnost ili manjak čimbenika I, II, V, VII i X. Najčešće se upotrebljava za mjerenje učinka kumarinskih preparata i smanjenja čimbenika ovisnih o vitaminu K. PV se također rabi za procjenu metaboličkih aspekata sinteze bjelančevina u jetri (4).

2. INR (engl. *International Normalized Ratio*) vrijednost je iskazivanja protrombinskoga vremena (PV) kako bi se ono moglo uspoređivati s nalazima različitih laboratorija. PV ovisi o porijeklu tkivnoga tromboplastina. INR se izračunava kao $(PV \text{ pacijenta} / PV \text{ kontrole})^{ISI}$. PV kontrole izračunana je srednja vrijednost iz baze zdravih davatelja krvi, a eksponencijalna je vrijednost ISI ovisna o vrsti tromboplastina i iznosi između 0,8 i 2,4. Vrijednosti INR-a provjeravaju se na dan zahvata ili dan prije. Manji oralnokirurški zahvati mogu biti provedeni bez prilagođivanja kumarinske doze u pacijenata s INR-om manjim od 3,5, ali su pri tome nužne lokalne mjere hemostaze. Kada INR prijeđe vrijednost 4, rizik za krvarenje znatno raste. Vrijednost INR = 1 normalna je vrijednost potpuno zdravog, kontrolnog pacijenta (4,7).

3. PTV jednostupanjski je test za mjerenje faktora VIII. Rabi se za procjenu unutarnjeg puta zgrušavanja te za mjerenje razina faktora VIII, IX, XI, XII (4).

4. Dodatkom aktivatora nastaje APTV te je postignuta maksimalna aktivacija sustava, ali i povećana preciznost. APTV se smatra normalnim ako je razlika između kontrolnog i ispitivanog APTV-a manja od 10 sekundi. Kontrolni APTV obično iznosi 15 do 35 sekundi. Smatra se produljenim ako su razine čimbenika unutrašnjeg i zajedničkog puta manje od 30%. Ovo se vrijeme mijenja kod hemofilije A i B te prisutnosti heparina i cirkulirajućih antikoagulansa (4).

5. Trombinsko se vrijeme iskorištava za testiranje sposobnosti stvaranja ugruška iz fibrinogena, a normalnim se smatra raspon između 9 i 13 sekundi. Rabi se i za mjerenje prisutnosti heparina, produkata razgradnje fibrina i bjelančevina koje koče pretvorbu fibrinogena u fibrin (4).

6. Normalne razine fibrinogena kreću se između 2 i 4 g/L (4).

7. Produkti razgradnje fibrina mjere se posebnom tehnikom prijanjanja na lateks. Njihova prisutnost upućuje na razgradnju fibrina u krvnim žilama koja se dogodila ili je upravo u tijeku. Može upućivati na poremećaje u fibrinolizi ili na diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (4).

8. Normalna aktivnost određenog čimbenika zgrušavanja iznosi između 60 i 150 %. Najčešće se mjere faktori VII, VIII, IX i fibrinogen (faktor I) (4).

9. Probirni testovi inhibitora čimbenika zgrušavanja potrebni su kada je koncentracija čimbenika dostatna, ali se svejedno ne uspijeva regulirati krvarenje (4).

4. KLASIFIKACIJA STEČENIH POREMEĆAJA HEMOSTAZE

Na svakoj od navedenih razina hemostaze mogu nastati poremećaji koji uzrokuju poremećaje zgrušavanja krvi. Opravdano ih je tako razvrstati, iako treba imati na umu da su moguće i kombinacije pojedinih oblika (9).

4.1. Stečeni poremećaji stijenke krvnih žila

Poremećaji stijenke krvnih žila heterogena su skupina bolesti ili stanja karakteriziranih laganim oštećenjem te posljedičnim krvarenjem malih krvnih žila (arteriola i kapilara) (10). Krvarenje je obično blago i ograničeno na kožu, sluznicu i gingivu s pojavom *purpura*. Purpure mogu nastati zbog oštećenja endotela kapilara ili zbog anatomskih promjena krvnih žila koje uključuju poremećaj u sintezi kolagena, bolesti vezivnog tkiva ili u izvanžilnom (ekstravaskularnom) bazenu vezivnog tkiva (4).

Stezanje nakon ozljede mehanizam je kojim žile sudjeluju u hemostazi. Glavni čimbenici stezanja ozlijeđene krvne žile su lokalni živčani refleksi koji potječu s mjesta ozljede i vazoaktivne tvari koje oslobađaju trombociti (serotonin, tromboksan A₂) (5).

4.1.1. Metabolički poremećaji

Skorbut

Skorbut je klinički sindrom povezan s manjkom askorbinske kiseline praćen poremećajem sinteze kolagena s posljedičnim poremećajem vezivnog tkiva. Iako se bolest povezuje sa završenim razdobljem velikih pomorskih ekspedicija te siromašnim gradskim četvrtima, danas se ponovno pojavljuje zbog neobičnih prehrambenih navika stanovnika zapadnog svijeta (11). Dok većina životinja dobiva askorbinsku kiselinu preko metabolizma glukoze, ljudski organizam unosi je hranom i pićem. Prisutna je naročito u citrusnom voću, rajčicama, krumpirima te svježem povrću (12).

Vitamin C moćan je antioksidans, kofaktor je mnogim enzimima te je uključen u biosintezu kolagena i kateholamina. (11) Askorbinska kiselina nužna je za aktivaciju enzima prolilhidroksilaze, koji potiče proces hidroksilacije prilikom stvaranja hidroksiprolina, sastavnog dijela kolagena. Bez askorbinske kiseline, stvorena kolagenska vlakna manjkava su i slaba. Vitamin C je važan za rast i jakost vlakana u potkožnom tkivu, hrskavici, kosti i zubima. (6).

Jedna od najvažnijih posljedica skorbuta sporo je zarastanje rana, koje može potrajati i nekoliko mjeseci, zbog smanjene sposobnosti stanica da odlažu kolagenska vlakna i međustaničnu cementnu tvar. Pri skorbutu krvne žile postanu vrlo krhke zbog izostanka pravilnog međusobnog povezivanja endotelnih stanica i stvaranja kolagenskih vlakana u njima. Kapilare su osobito sklone pucanju te se pojavljuju brojna petehijska krvarenja. Posljedica potkožnog krvarenja su purpurne mrlje na stražnjoj strani nogu koje se stapaju stvarajući ekhimoze, a ponekad i po cijelom tijelu (6). Nadalje, može se razviti bol u mišićima i kostima uzrokovana krvarenjima u mišićima ili periostu (4,12). Do krvarenja može doći i u području ispod nokata te na gingivi koja je otečena, rahla, krvari, sekundarno je inficirana, a zubi se mogu klimati. Manjak askorbinske kiseline uzrokuje i prestanak rasta kostiju i nemogućnost cijeljenja. U epifizama se ne odlaže novi kolagen te su one lako lomljive jer ne osificiraju (4).

Različito kliničke slike otežava postavljanje dijagnoze. Radiološkim snimkama može se uočiti osteoliza, osteonekroza, osteopenija ili osteoporoza, proliferacija periosta i/ili subperiostalno krvarenje. Abnormalnosti u krvnoj slici ukazuju na anemiju i nisku razinu kolesterola i albumina, dok razina askorbinske kiseline ispod 2.5 mg/L u serumu potvrđuje dijagnozu. Alternativa postavljanju točne dijagnoze, u nemogućnosti određivanja razine askorbinske kiseline u serumu, biopsija je kože (11).

Trenutno nema standardne terapije, no najčešća je nadomjestak vitamina C per os dozom od 1 g dnevno kroz najmanje 2 tjedna. U širokom krugu usvojena je i terapija per os 200-300 mg vitamina C dnevno koja dovodi do poboljšanja unutar 72 sata (11).

Cushingov sindrom

Cushingov sindrom složeno je kliničko stanje koje nastaje prekomjernim lučenjem hormona kore nadbubrežne žlijezde. Većina poremećaja može se pripisati prevelikim količinama kortizola čije povećano lučenje mogu uzrokovati brojni čimbenici (6).

Kora nadbubrežne žlijezde luči dvije glavne vrste hormona: mineralokortikoide i glukokortikoide, a uz njih i male količine spolnih hormona, osobito androgenih. Glavni glukokortikoidni hormon je kortizol, poznat i kao hidrokortizon, kojem pripada najmanje 95% glukokortikoidne aktivnosti kore nadbubrežnih žlijezda. Od svih njegovih funkcija, najpoznatija je njegova sposobnost poticanja glukoneogeneze, stvaranje ugljikohidrata iz bjelančevina u jetri, te povećanje glikogenske zalihe potrebne za mobilizaciju glukoze kada je potrebna organizmu. Kortizol, također, mobilizira aminokiseline iz ekstrahepatičnih tkiva, uglavnom iz mišića, te utječe na metabolizam bjelančevina u stanicama time što smanjuje njihovu sintezu i povećava njihov katabolizam smanjujući tkivne pričuve. Kortizol pospješuje mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva te uzrokuje povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi povećavajući njihovo energijsko iskorištavanje prilikom gladovanja ili pri stresu, kako bi čuvao glukozu i glikogen. Kortizol ima snažno protuupalno djelovanje, no točan mehanizam je nepoznat (6).

Lučenje kortizola gotovo potpuno nadzire ACTH što ga izlučuje adenohipofiza. Oslobođanje ACTH pod kontrolom je hormona kortikotropina (CRH) koji luči hipotalamus. Uzroci pojačanog lučenja kortizola mogu biti *adenomi hipofize* koji izlučuju velike količine ACTH, *nenormalno djelovanje hipotalamusa*, pri čemu je povišena razina kortikotropina (CRH), *»ektopično lučenje«* ACTH iz nekog tumora drugdje u tijelu, najčešće lokaliziran u plućima, timusu i gušterači, te *adenomi kore nadbubrežne žlijezde* (5).

Najčešći uzrok Cushingovog sindroma suvišak je izlučivanja ACTH, a karakterizira ga visoka razina ACTH i kortizola u plazmi. U 20 do 25% kliničkih slučajeva uzrok je primarno povećano stvaranje kortizola u nadbubrežnim žlijezdama. Pritom je razina ACTH obično smanjena, što je posljedica povratne sprege kojom kortizol koči lučenje ACTH iz adenohipofize. Cushingov sindrom može nastati i pri dugotrajnoj primjeni velikih količina glukokortikoida radi liječenja. Primjerice, liječenje kronične upale u bolestima poput reumatoidnog artritisa (6).

Izraz Cushingov sindrom rabi se za kliničku sliku viška kortizola bez obzira na uzrok, dok *Cushingovu bolest* označuje povećano lučenje ACTH iz hipofize s posljedičnom bilateralnom hiperplazijom kore nadbubrežnih žlijezda i prekomjernim lučenjem glukokortikoida (5).

Posebno je obilježje Cushingova sindroma mobilizacija masti iz donjih dijelova tijela, uz istodobno dodatno odlaganje masti u području prsnog koša i gornjeg dijela trbuha, zbog čega nastaje tzv. *trup kao u bizona*. Zbog prevelikog lučenja steroidnih hormona lice poprima edematozan izgled, a androgenska aktivnost nekih hormona katkada uzrokuje akne i hirzutizam (pojačan rast dlaka na licu). Izgled lica obično se opisuje kao *»lice poput mjeseca«*. Otprilike 80% oboljelih ima hipertenziju jer kortizol ima i slabo mineralkortikoidno djelovanje (13).

Obilje kortizola koji se luči izaziva pojačanu glukoneogenezu i smanjeno iskorištavanje glukoze u tkivima uzrokujući povećanje koncentracije glukoze u krvi, katkad i do 11 mmol/L poslije obroka. Vrlo je izražen učinak na katabolizam bjelančevina pa se znatno smanjuje količina bjelančevina u tkivima gotovo posvuda u tijelu, osim u jetri i plazmi. Njihov gubitak uzrokuje atrofiju mišića te otežava kretanje. Mehanizam glukokortikoida utječe i na kolagenska vlakna smanjujući njihovu količinu u potkožnome tkivu te se ono lako kida. Na tim mjestima nastaju velike *purpurne strije*. Gubitak bjelančevina i atrofija potpornog vezivnog tkiva oko krvnih žila dovodi do *krvarenja u koži* i *hematoma* (4). S druge strane, smanjena sinteza bjelančevina u limfatičnome tkivu slabi imunološki sustav, pa mnogi bolesnici umiru od infekcije. Nadalje, odlaganje bjelančevina u kosti je izrazito smanjeno pa često nastaje teška *osteoporoza* (13).

Za postavljanje dijagnoze potrebno je dokazati povišenu razinu kortizola u krvi te utvrditi je li riječ o ACTH-u ovisnom ili o ACTH-u neovisnom poremećaju. Nadalje, izvodi se test supresije s deksametazonom kojim se ispituje dolazi li do supresije vrijednosti kortizola i ACTH, prilikom sumnje na autoimuni tumorski proces. Ako ne dođe do supresije, radi se CT ili MR hipofize radi utvrđivanja mjesta prekomjernog lučenja hormona. U slučaju urednog radiološkog nalaza moguće je ektopično lučenje ACTH i tada treba učiniti dodatne CT/MR preglede prsnog koša i trbuha. Niske vrijednosti ACTH uz visoke vrijednosti kortizola upućuju na patološki proces u području nadbubrežnih žlijezda (5).

Ako je uzrok bolesti prekomjerna stimulacija nadbubrežnih žlijezda ACTH-om koji luči tumor hipofize, uklanja se kirurški ili zračenjem hipofizne regije. Kod patoloških procesa na nadbubrežnim žlijezdama radi se totalna adenektomija, a bolesnik je trajno ovisan o nadoknadi glukokortikoida i mineralkortikoida (13).

4.1.2. Poremećaji koji dovode do vaskulitisa

Vaskulitisi su heterogena skupina upalnih poremećaja koje karakterizira propadanje krvnih žila te se manifestiraju brojnim kliničkim i patohistološkim nalazima. Može biti primarna bolest krvnih žila, ali i komponenta neke druge bolesti (5).

Sistemska eritematozni lupus

Sistemska eritematozni lupus autoimuna je bolest vezivnog tkiva koja se očituje upalom koja može zahvatiti svaki organ i organski sustav. Etiologija je nepoznata, no čimbenici koji se istražuju su genetski, hormonski i vanjski. Glavni imunološki poremećaj jest stvaranje protutijela usmjerenih na vlastite stanice. Stvorena protutijela vežu se s antigenima stvarajući imunokomplekse koji se talože u tkivima, bazalnim membranama stijenki krvnih žila uzrokujući vaskulitis i upalu. Serološki se dokazuju stvorena protutijela na staničnu jezgru (ANA) i ona se nalaze u više od 95% bolesnika. Uz ta, stvaraju se i brojna druga protutijela na eritrocite, trombocite, antigene štitnjače, itd (14).

Klinička slika je raznolika. Uz opće simptome, pojavljuju se simptomi vezani uz pojedini zahvaćeni organ ili organski sustav. Najčešće su to promjene na koži (leptirasti osip na koži lica, mrlje, bule), a potom zahvaćenost unutrašnjih organa, seroznih ovojnica i zglobova. Promjene u hematološkom sustavu posljedica su djelovanja protutijela spram eritrocita, trombocita i leukocita. Vezanjem protutijela na ciljne stanice i posljedičnom aktivacijom sustava komplementa nastaje liza ciljnih stanica, što se očituje trombocitopenijom i /ili leukopenijom i/ili anemijom. U četvrtine bolesnika zahvaćene su i oči u obliku retinalnog vaskulitisa (5).

Dok je u nekih bolesnika bolest blagog tijeka te se uspješno liječi lokalnom primjenom kortikosteroida, u drugih bolesnika bolest je izrazio teškog kliničkog tijeka te iziskuje sistemsku terapiju kortikosteroidima i citostaticima (azatioprinom ili ciklofosfamidom) (14).

Henoch-Schönleinova (anafilaktoidna) purpura (HSP)

HSP sistemska je bolest alergijske etiologije. HSP je vaskulitis čija je posljedica taloženje IgA imunokompleksa u stijenke malih krvnih žila te u bubrežne glomerule. Najčešći je oblik vaskulitisa u djece. Glavni uzrok su infekcije, a prevladavajući patogeni su bakterije (beta-hemolitički streptokoki, *Bartonella henselae*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, itd.), virusi (coxsackie, parovirus B19, hepatitis A, B i C, HIV, Epstein-Barrov virus) te paraziti (*Giardia duodenalis*). Mogućim uzrokom smatraju se i cijepljenje te lijekovi, posebice nesteroidni protuupalni lijekovi, antibiotici (penicilinska skupina) te paracetamol. U odrasloj se dobi HSP rjeđe pojavljuje, a povezuje se s hipersenzitivnošću na lijekove uključujući kemoterapeutike, inhibitore tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) i antibiotike, dok je u nekim kliničkim istraživanjima nađena povezanost s malignim bolestima te genetskom predispozicijom (15).

Bez obzira na uzrok, krvarenja su posljedica upalnog procesa koji zahvaća krvne žile koje su okružene neutrofilima, mononuklearima i eozinofilima te na posljertku nekrotiziraju. Klinička slika HSP-a obuhvaća tipičnu kožnu promjenu, *palpabilnu purpuru*, koja pokriva ekstenzijske površine nogu, ruku, podlaktica i bedrenog pojasa (16). Promjene se mogu pojaviti na mjestima traume ili pritiska. Iako rijetko, zabilježene su i *petehije* te bulozne promjene, dok se u odraslih češće pojavljuje bol u zglobovima manifestirana artralgijom ili artritismom, gastrointestinalne smjetnje te glomerulonefritis (15).

Dijagnoza se postavlja biopsijom kože kojom se dokazuje leukocistični vaskulitis te depoziti IgA. Liječenje je najčešće simptomatsko te uključuje mirovanje, terapiju analgeticima te uporabu steznih čarapa, dok se artralgija liječi kortikosteroidima. Kod djece su moguće remisije bolesti i to kod trećine bolesnika, dok bubrežne komplikacije mogu pratiti obje skupine pacijenata (15).

Akutni hemoragični edem (AHE)

AHE, bolest poznata i kao Finkelsteinova bolest, leukocitoplastični je vaskulitis koji se najčešće pojavljuje u dječjoj dobi. Nepoznate je etiologije, no smatra se da infekcije, posebice infekcije gornjih dišnih puteva, faringitis, upala srednjeg uha te upala pluća, pridonose pogoršanju bolesti (17).

Klinička slika ograničena je na kožu, posebice na kožu lica, te ne zahvaća ostale sustave kao kod HSP-a, a pojavljuje se i vrućica. Lezije na koži poprimaju oblik medaljona s eritematoznim, purpurnim plakovima, valovitog ruba sa svjetlijim središtem (15).

Dijagnoza se postavlja klinički, a dodatna pretraga biopsije kože pokazat će leukocitoplastični vaskulitis te depozite IgA u nekim slučajevima. Prognoza bolesti je bolja od HSP-a jer ne zahvaća ostale organe te recidivi nisu uobičajeni (15).

Sistemska i kožna nodozna poliarteritis (poliarteritis nodosa – PAN)

Sistemska PAN nekrotizirajući je vaskulitis malih i srednjih arterija koji zahvaća više organskih sustava, s posljedičnom ishemijom tkiva koje opskrbljuju zahvaćene arterije. Bolest je pretežito uzrokovana cirkulirajućim imunokompleksima koji se talože u stijenci krvne žile i posljedično izazivaju upalu i nekrozu (5). Manifestira se nastajanjem tromboze i aneurizme u raznim organima zajedno s općim simptomima te simptomima koji se odnose na zahvaćeni organ/organe, najčešće bubreg (18). Periferni živčani sustav zahvaćen je u svakog drugog, a srce u trećine bolesnika, što se klinički očituje kongestivnim zatajivanjem srca (5). 20-50% bolesnika ima kožne manifestacije bolesti, primjerice palpabilnu purpuru (19).

Kožna PAN vaskulitis je čiji su simptomi ograničeni na kožu, iako se mogu pojaviti i neuropatije i mialgije. Rjeđi je oblik bolesti te se češće pojavljuje u dječjoj dobi. Klinički se manifestira s plakovima lividne boje i bolnim potkožnim nodulima lokaliziranih na donjim dijelovima nogu, iako se mogu pojaviti i na bedrima i rukama (19).

Etiologija PAN-a u djece najčešće se povezuje s ranijom streptokoknom infekcijom. U ostalim slučajevima zabilježena je povezanost s antibioticima (penicilini, tetraciklini), virusnim infekcijama, cijepljenjem te infekcija hepatitisom B u odraslih (15).

Histopatološki pregled stijenke krvne žile zahvaćenog organa pokazuje fibrinsku nekrozu, infiltraciju neutrofilima te ekstravazaciju eritrocita. Direktnom imunofluorescencijom (DIF) mogu biti vidljivi depoziti IgM-a i C3 (15). Karakterističan nalaz angiografije jest nalaz vrećastih aneurizmi i suženja arterija, tzv. *fenomen krunice*, a najčešće se nalazi u jetrenim, bubrežnim i mezenteričnim krvnim žilama (5).

Izbor liječenja sistemskog PAN-a su kortikosteroidi, a ako ono nije učinkovito, uz njih se daju i citostatici (obično ciklofosamid). U većini slučajeva kožni PAN ima benigni tijek, no ponekad su prisutne i komplikacije. Jedna od njih je nekroza distalnih dijelova donjih ekstremiteta koja zahtijeva ozbiljno liječenje (19).

4.2. Stečeni poremećaji trombocita

Trombociti su krvne pločice bez jezgre, a životni vijek im je oko 10 dana. Nastaju u koštanoj srži odvajanjem dijelova citoplazme megakariocita te je njihov normalan broj od 150 do 300 x 10⁹/L (6). Poremećaje trombocita dijelimo prema etiologiji u nasljedne i stečene, a prema obliku u dvije dodatne skupine kvalitativnih i kvantitativnih poremećaja (4,9).

4.2.1. Stečeni kvantitativni poremećaji trombocita

4.2.1.1. Stečene trombocitopenije

Trombocitopenije ili smanjenje broja trombocita, nazivamo stanje kada broj trombocita u perifernoj krvi postane manji od 300 x 10⁹/L. Krvarenje obično ne nastaje sve dok se broj trombocita ne smanji na manje od 50 x 10⁹/L (9). Stečene trombocitopenije najčešći su uzrok spontanom krvarenju ili krvarenju nakon minimalne ozljede i to u 80-90% slučajeva (5).

Uzrok može biti jedan od triju mehanizama (4):

- smanjeno ili defektno stvaranje trombocita u koštanoj srži,
- veća sekvestracija u slezeni ili
- njihova ubrzana razgradnja.

U prvim dvjema skupinama mogu se razlikovati prirođeni i stečeni poremećaji. Smanjeno stvaranje trombocita uvijek je praćeno smanjenjem njihova broja u perifernoj krvi, a prevelika razgradnja može biti kompenzirana pojačanom trombocitopoezom u koštanoj srži (9).

Uzrok smanjenog stvaranja trombocita može biti nedostatak megakariocita u koštanoj srži ili poremećaj njihova sazrijevanja. Prvoj skupini pripadaju sva stanja u kojih je osnovni poremećaj aplazija koštane srži, bez obzira na njezin uzrok. Uzrok može biti ionizacijsko zračenje, neki lijekovi te nadomještanje stanica koštane srži vezivnim tkivom ili zloćudnim stanicama. Poremećeno sazrijevanje trombocita može biti uzrokovano etanolom te nekim lijekovima, kao što je klorotiazid, te hormonima, primjerice estrogenom koji inhibira trombocitopoezu. Prolaznu trombocitopeniju u novorođenčadi mogu uzrokovati lijekovi koje majka uzima za vrijeme trudnoće. Normalno stvaranje trombocita može poremetiti i nedostatak vitamina B₁₂ i folne kiseline (9).

U trombocitopenijama zbog povećane razgradnje trombocita broj megakariocita u koštanoj srži najčešće je normalan ili čak povećan, čime se kompenzira smanjenje njihovog broja na periferiji. Različiti su uzroci stečenih poremećaja, a posebno mjesto ima idiopatska trombocitopenična purpura (9).

Aplastična anemija

Aplastična anemija nastaje pri manjku multipotentnih prastanica koštane srži. U koštanoj srži tih bolesnika vidljivi su uglavnom limfociti i retikularne stanice, dok je broj eritroblasta, mijelocita i promijelocita veoma smanjen, a megakariocita gotovo i nema. Hematopoetičko tkivo zamijenjeno je masnim, a u perifernoj krvi smanjen je broj eritrocita, granulocita i trombocita, uz relativnu limfocitozu te se takvo stanje naziva pancitopenija (5).

Uz znakove anemije, u bolesnika se pronalaze i znakovi trombocitopenije (sklonost krvarenjima) te granulocitopenije (sklonost infekcijama). Mehanizam nastanka stečene

aplastične anemije nije sasvim poznat, ali smatra se da je u podlozi bolesti idiosinkrazija, tj. nepredvidljiva reakcija pojedinca. Mogu biti posljedica toksičnog djelovanja lijekova (kloramfenikol, sulfonamidi, pojedini antiepileptici i antineoplastični lijekovi), kemikalija (benzen i druga organska otapala, insekticidi, pesticidi), virusnih infekcija (virus hepatitisa, parovirus, infektivna mononukleoza i zračenja koštane srži (10).

Klinička slika je ponajprije posljedica pancitopenije. Početne promjene su krvarenje zbog trombocitopenije, osobito kad se broj trombocita spusti na manje od $20 \times 10^9/L$. Posljedica neutropenije su infekcije i to najčešće bakterijske, te mogu pogoršati postojeća krvarenja (5).

Citološkom punkcijom koštane srži te histološkim nalazom bioptata pokazuje se hipocelularnost s brojnim masnim stanicama i depoima željeza. U mlađih bolesnika treba odmah razmotriti mogućnost alogenične transplantacije koštane srži. U nemogućnosti transplantacije, dobri rezultati postižu se imunosupresivnim liječenjem ciklofosfamidima. Anemija ($Hb < 80 \text{ g/L}$) korigira se transfuzijom koncentrata eritrocita, trombocita ($trb. < 10 \times 10^9/L$). Terapija antibioticima širokog spektra primjenjuje se pri bilo kakvom znaku infekcije (5).

Infiltracija koštane srži

Infiltracija koštane srži posebna je skupina anemija koja nastaje zbog disfunkcije koštane srži pri infiltraciji tkivom koje se u njoj normalno ne nalazi. Najčešće su to metastaze zloćudnih tumora, infiltracije leukokemijskih stanica, gljivične infekcije ili tuberkuloza. Posljedice takve infiltracije su oštećenja multipotentnih prastanica koštane srži te pojava nezrelih oblika eritrocita i granulocita u perifernoj krvi (9) .

Klinički, bolesnik pokazuje sklonost krvarenjima te infekcijama (9).

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP)

Etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, no uzrokom se smatra ubrzana razgradnja trombocita posredovana protutijelima. Brojna zapažanja govore da su u mnogih bolesnika uzrok autoantitijela usmjerena protiv megakariocita i trombocita, a antigenima se smatraju membranski glikoproteini GPIb i GPIIb-IIIa. Tijek bolesti može biti akutan ili kroničan. Imunokompleksi se vežu za trombocite koji nakon aktivacije komplementa bivaju fagocitirani ili lizirani (9).

Akutna ITP češća je u djece te se očituje naglom pojavom krvarenja u koži koja traje nekoliko dana i najčešće spontano prolazi. Kronična ITP češća je u odraslih gdje se pojavljuju spontana krvarenja po koži i sluznicama (petehije, ekhimoze, epistaksa) (9).

Klinički simptomi ITP-a su petehije i purpure na prsima, vratu i udovima, pri čemu su na donjim udovima najizraženije. U bolesnika s izraženim ITP-om, vide se hematomi i hemoragijske bule u usnoj šupljini. Krvarenje u mozgu, premda je rijetko, najčešći je uzrok smrti (4).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

TTP vaskulitis praćen je taloženjem fibrina i hijalina te stvaranjem tromba u koje se hvataju eritrociti i trombociti. Akutna je i opasna bolest koja je donedavno bila mahom smrtonosna (9).

TTP može biti idiopatska ili sekundarna. Uzrok idiopatskoj TTP urođena je ili stečena hipofunkcija enzima ADAMTS 13, metaloproteinaze koja razgrađuje von Willebrandov faktor (vWF) (9, 21). Sekundarna TTP ima različite uzroke, a to su zloćudne metastaze, trudnoća, presađivanje koštane srži i kemoterapija visokim dozama. Patogeneza nije jasna jer aktivnost enzima ADAMTS 13 nije znatnije poremećena (20).

Klinički simptomi su petehije i purpure na prsima, vratu i udovima te moguća krvarenja na sluznici usne šupljine te sluznici probavnog, mokraćnog i spolnog sustava. Osim trombocitopenije, klinička slika obuhvaća i intravaskularnu hemolitičku anemiju, neurološke

simptome, poremećaje bubrežne funkcije te vrućicu. U nekim slučajevima dolazi do infarkta malih žila u gingivi i drugim tkivima sluznice, koji izgledaju kao ugrušci bogati trombocitima. Brojna ispitivanja uzoraka plazme pokazala su abnormalnosti multimera vWF-a (20).

Hemolitičko-uremični sindrom (HUS)

HUS je također uzrokovan stečenom ili urođenom hipofunkcijom plazmatske metaloproteinaze koja cijepa vWF na manje fragmente i smanjuje mu adhezijsku aktivnost. HUS u dječjoj dobi karakteriziraju mikroangiopatija, hemolitička anemija, shizociti (razgradni produkti eritrocita), trombocitopenija, zatajenje bubrega te vrućica kojima prethodi akutna infekcija. HUS u odrasloj dobi nije praćen vrućicom niti neurološkim znakovima te je zloćudniji od dječjeg. HUS-u često prethodi infekcija *Escherichiae coli* (9).

Hipersplenizam

Hipersplenizam se opisuje kao splenomegalija uz povećanu funkciju slezene u zadržavanju i razaranju krvnih stanica. Njezine posljedice su anemija, leukopenija i trombocitopenija te reaktivna hiperplazija hematopoetičkog tkiva koštane srži. Trombocitopenija nastaje zbog pojačanog razaranja i zadržavanja trombocita u slezeni, a slično je i s eritrocitima u nastanku anemije. Normalno se u slezeni zadržava 20-40% trombocita, a u ljudi s hipersplenizmom i do 90%. Etiologija neutropenije je nepoznata, no pretpostavlja se da je uzrok zadržavanje i propadanje leukocita u slezeni (5).

Hipersplenizam može biti primaran, kad je etiologija bolesti nepoznata, ili sekundaran, kada je posljedica neke bolesti (splenomegalija zbog odlaganja metabolita, infekcija, kroničnih upala, tumorske infiltracije te kongestije slezene). Simptome hipersplenizma možemo naći i u ljudi kojima slezena nije uvećana. Zbog anemije, bolesnici su blijedi, pri naporu se brzo zamaraju i osjećaju pomanjkanje zraka. Zbog neutropenije trpe od učestalih infekcija, dok su zbog trombocitopenije skloni krvarenjima. Terapija izbora je splenektomija nakon koje nestaju svi simptomi hipersplenizma (5).

Poslijetransfuzijska trombocitopenija/purpura

Poslijetransfuzijska trombocitopenija/purpura nastaje kao posljedica reakcije antitrombocitnih protutijela u serumu primatelja trombocita i trombocita iz transfuzije. Najčešće obolijevaju žene imunizirane trudnoćom ili osobe koje su prethodno primale transfuziju krvi. Simptomi se pojavljuju najčešće dva tjedna nakon transfuzije. Liječenje se provodi terapijom kortikosteroidima i plazmaferezom (5).

4.2.1.2. Stečene trombocitoze

Trombocitoze predstavljaju povećanje broja trombocita u perifernoj krvi kada je njihov broj veći od 5×10^{11} /L. Može biti posljedica primarnog poremećaja u koštanoj srži, odnosno bolesti hematopoeze matične stanice, dok se kao sekundaran poremećaj pojavljuje u raznim bolestima (9).

Primarna hemoragična trombocitoza

Primarna hemoragična trombocitoza ili esencijalna trombocitemija posljedica je nekontroliranog bujanja megakariocita i trombocita u koštanoj srži. Takvo stanje, često zloćudno, ubrajamo u mijeloproliferacijske bolesti. Uzrok zloćudnom bujanju je nepoznat. Bolest je prisutna i u policitemiji veri te u početnoj fazi kronične mijeloične leukemije jer u tim stanjima uz eritrocitnu i granulocitnu lozu dolazi do bujanja i trombocitne loze (9,22).

Simptomi primarne hemoragične trombocitoze su obilna krvarenja, a ne sklonost trombozama. Krvarenja su vjerojatno posljedica funkcijskih nenormalnosti trombocita, primjerice slabije agregiranje, smanjena aktivnost i oslobađanje ADP-a. U relativno malog broja bolesnika pojavljuju se tromboembolije (22).

Sekundarna trombocitoza

Sekundarna trombocitoza prati prilično velik broj bolesti u kojima je povećana sekrecija upalnih citokina, čimbenika koji stimuliraju trombocitopoezu. Pojavljuje se u sklopu različitih zloćudnih tumora, infektivnih i upalnih bolesti (Chronova bolest, ishemijska nekroza tkiva), anemije, bolesti vezivnog tkiva, stanju poslije splenektomije, itd. Sekundarne trombocitose mogu biti praćene krvarenjima, a drži se da je tome uzrok začepljenje kapilara agregatima trombocita, uzrokujući time oštećenje kapilarne stijenke (22).

4.2.2. Stečeni kvalitativni poremećaji trombocita ili trombocitopatije

U kvalitativnim poremećajima trombocita, nazvanim i trombocitopatijama, broj trombocita u perifernoj krvi uglavnom je normalan, no promijenjene su im funkcijske značajke, a katkad su prisutne i morfološke promjene. Kvalitativni poremećaji mogu se očitovati u svakom svojstvu trombocita koje im omogućuje hemostatičko djelovanje. Stoga mogu biti posljedica poremećaja u bilo koje od tri funkcije trombocita. (4, 9):

- adheziji,
- agregaciji ili
- oslobađaju granula.

Među brojnim stečenim trombocitopatijama treba istaknuti poremećenu sposobnost adherencije i agregacije trombocita u uremiji, vjerojatno uzrokovanu metabolitima koji se nagomilavaju u krvi takvih bolesnika. Stečeni poremećaj funkcije trombocita pojavljuje se i u bolesnika s nekim oblicima leukemija i mijeloproliferacijskih bolesti pri kojima postoji displastični razvoj megakariocita te tijekom terapije određenim lijekovima (9).

Lijekovi koji uzrokuju trombocitopatije

Poremećaji trombocita vezanih uz lijekove su reverzibilni i traju 7 do 10 dana nakon prestanka uzimanja lijeka (4). Lijekovi koji *inhibiraju agregaciju trombocita* primjenjuju se u prevenciji sekundarne koronarne bolesti, infarkta miokarda, miokardne revaskularizacije, potom kod cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti. Mnogi bolesnici zahtijevaju nekoliko antitrombocitnih lijekova istodobno (23).

Acetilsalicilna kiselina dovodi do funkcijskog poremećaja trombocita koji se otkriva produljenim vremenom krvarenja. Inhibicijskim djelovanjem na enzim trombocitnu ciklooksigenazu biva poremećena ravnoteža između prostaciklina, inhibitora zgrušavanja što ga proizvodi endotel krvnih žila i tromboksana, stimulatora agregacije koji proizvode trombociti. Endotel može i dalje stvarati enzim, ali trombocitna funkcija je onemogućena te je poremećena aktivacija i agregacija trombocita. Zbog svojeg antiagregacijskog djelovanja, acetilsalicilna kiselina često se primjenjuje kao jeftin i učinkovit lijek u sprječavanju tromboembolije. Njegov učinak traje 5-7 dana nakon prestanka uzimanja lijeka (24).

Sličan, ali slabiji antiagregacijski učinak ima većina *nesteroidnih protuupalnih lijekova* koji inhibiraju ciklooksigenazu 2, a pri indiciranim dozama uglavnom ne inhibiraju agregaciju trombocita (9).

Dipiridamol se također primjenjuje u svrhu inhibicije agregacije trombocita kao inhibitor fosfodiesteraze, iako dvojnog učinka (23).

Tienopiridini: klopidogrel, tiklopidin i prasugrel ireverzibilno sprječavaju vezanje ADP-a za svoj P2Y₁₂ receptor na trombocitima i time posredno inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita koju inducira ADP. Inhibiraju vezivanje fibrinogena za trombocite i mogu poslužiti u prevenciji moždanog udara i infarkta miokarda (25). Doza klopidogrela od 300-600 mg/dan uzrokuje maksimalnu inhibiciju trombocita unutar 12-15 sati. Prasugrel najnoviji je i visokopotentan antitrombocitni lijek koji se mora metabolizirati u aktivni metabolit da bi se vezao za gore navedeni receptor (23). Navedeni lijekovi razvijaju zbrojni sinergizam s acetilsalicilnom kiselinom, zato kod pacijenata na dvojnjoj terapiji tim lijekovima treba biti oprezan jer postoji sklonost krvarenju (24). U slučajevima povećanog rizika od krvarenja

klopidrogel treba obustaviti, ali ne više od 5 dana, dok kod prasugrela to razdoblje ne bi trebalo biti dulje od 7 dana (23).

Nukleozid *ticagrelor*, za razliku od tienopiridina, djeluje blokirajući izravno reverzibilno, nekompetitivno djelovanje P2Y12. Dovodi do brže, veće i čvršće P2Y12 inhibicije nego klopidogrel (23).

4.3. Stečeni poremećaji zgrušavanja

4.3.1. Poremećaji zgrušavanja zbog djelovanja protuzgrušavajućih lijekova

Ciljano protuzgrušavajuće liječenje postiže se akutno heparinom, odnosno kronično kumarinom (4).

Heparin

Liječenje heparinom indicirano je u profilaksi ili liječenju venske tromboembolije uključujući kirurške i ostale bolesnike. Heparin je snažan antikoagulans koji se veže za antitrombin III inhibirajući time aktiviranje faktora zgrušavanja IX, X i XI i smanjujući stvaranje trombina i fibrina. Tako je osnovni učinak heparina sprječavanje nastanka fibrina, iako djeluje i na agregaciju trombocita (24).

Heparinom se postiže brzo protuzgrušavajuće liječenje. Djelovanje mu je veoma kratko te mu je vrijeme poluživota oko 5 sati. Primjenjuje se intravenski infuzijom od 1000 jedinica nefrakcioniranog heparina na sat. Može se primijeniti i 5000 – 10 000 jedinica supkutano svakih 12 sati. S obzirom na to da se on poglavito primjenjuje u hospitaliziranim uvjetima, nakon otpuštanja iz bolnice zamjenjuje se kumarinskim preparatima (4).

Nuspojave mogu biti pretjerano krvarenje ili reakcije preosjetljivosti. Dugotrajna terapija može uzrokovati osteoporozi. Antagonisti su mu protamin-sulfat i heksadimetrin-bromid. (24).

Kumarinski preparati

Kumarinski antikoagulansi obuhvaćaju *varfarin* i *dikumarol* te se primjenjuju u svrhu sprječavanja pojave ugrušaka kod plućne embolije, venske tromboze, moždanog udara te infarkta miokarda. Također se primjenjuju u bolesnika s fibrilacijom atrijske te bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima. Djelovanje se temelji na blokiranju djelovanja vitamina K čime se smanjuju razine faktora zgrušavanja II, VII, IX i X djelujući tako na vanjski i unutarnji put zgrušavanja. Njegovo se djelovanje neutralizira infuzijom svježe smrznute plazme, koncentratom protrombinskog kompleksa i preparatima vitamina K u trajanju od 12 do 24 sata (4).

Djelovanje varfarina i dikumarola nadzire se pomoću protrombinskog vremena (PV) i INR-a. Liječenje kumarinskim preparatima podrazumijeva redovite laboratorijske kontrole svakih 2 do 8 tjedna. Zgrušavajuće se djelovanje spušta na 20% normalnog u prva 24 sata od početka liječenja (4). Ako je INR manji od 3,5, terapiju nije potrebno prekidati osim pri većim oralnokirurškim zahvatima. Ako je INR veći od 3,5 kontraindicirani su svi oralnokirurški zahvati (7). Potrebno je 2 do 4 dana za vraćanje krvarenja u normalu nakon prestanka uzimanja preparata kumarina (4).

Posebno su podložni utjecaju drugih lijekova poput metronidazola, penicilina, eritromicina, cefalosporina, tetraciklina, flukonazola, ketokonazola i acetilsalicilne kiseline, koji mu pojačavaju učinak. Učinak im smanjuju barbiturati, askorbinska kiselina i dikloksacilin (4).

4.3.2. Poremećaji zgrušavanja vezani uz bolesti

Bolest jetre

Bolesti kao što su hepatitis, ciroza, atrofija jetre mogu dovesti do gubitka dijela ili cijeloga jetrenog parenhima i time smanjiti sintezu koagulacijskih faktora (8). Poremećena sinteza bjelančevina dovodi do znatnog smanjenja važnih čimbenika i inhibitora zgrušavanja. Zamijećene su abnormalne molekule fibrinogena i čimbenika ovisnih o vitaminu K (4).

Zbog portalne hipertenzije nastaje splenomegalija i posljedično povećana sekvestracija trombocita, što uzrokuje trombocitopeniju (8). Tako su redovito u jetrenih bolesnika prisutne trombocitopenija i trombocitopatija (4).

Manjak vitamina K

Vitamin K topljiv je u mastima, apsorbira se u tankome crijevu te se skladišti u jetri. Njegov manjak uzrokuje smanjenu sintezu o njemu ovisnih čimbenika VII, IX, X, protrombina (faktor II) i proteina C. Rijetko ga nedostaje, i to uglavnom zbog smanjenog unosa, smanjene apsorpcije iz crijeva ili smanjenih zaliha zbog bolesti jetre. Začepljenje žučovoda i dugotrajna uporaba antibiotika širokoga spektra, posebno cefalosporina, mogu uzrokovati manjak vitamina K (4).

Bakterije u crijevima neprestano sintetiziraju vitamin K (6). Dugotrajna antibiotska terapija uništava crijevnu floru koja proizvodi vitamin K, pa nastaje njegova hipovitaminoza. Slično se stanje pojavljuje i u malapsorpcijskom sindromu zbog primarne crijevne bolesti ili poremećaja u apsorpciji vitamina topljivih u mastima (8). Njegov manjak kao posljedica slabe apsorpcije masti iz probavnog sustava nastaje zbog smanjene sposobnosti jetre da izlučuje žuč (6). Svi poremećaji zgrušavanja uzrokovani manjkom vitamina K liječe se nadomjesnim unosom vitamina K i time se vraća cjelovitost mehanizma zgrušavanja krvi (4).

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

DIK nastaje u sklopu hemodinamičkog urušaja različite etiologije, zloćudnih tumora, nakon zmijskog ujeda, nekih komplikacija pri porođaju te sepse. Bolest je obilježena nekontroliranom (akutnom ili kroničnom) aktivacijom procesa zgrušavanja krvi u većim područjima krvnog protoka. DIK može nastati u tijeku teških infekcija, ponajprije gram-negativnim te gram-pozitivnim bakterijama, kada proces zgrušavanja krvi aktiviraju zarazne klice same ili svojim produktima (npr. bakterijski endotoksini). Aktivirani leukociti imaju ulogu u nastanku DIK-a jer TNF-alfa potiče pokretanje unutrašnjeg puta zgrušavanja (5).

U tijeku DIK-a, mnogi mali ugrušci (mikrotombi) odlažu se u male krvne žile i smanjuju dotjecanje kisika i hranjivih tvari tkivima. Dolazi do oštećenja organa koji opskrbljuju zahvaćene krve žile, a to pogoršava stanje šoka. U većine je bolesnika prisutno krvarenje u koži i sluznicama. Tromboza je posljedica brze potrošnje čimbenika zgrušavanja i trombocita, pri čemu se istodobno stvaraju produkti razgradnje fibrina koji djeluju antihemostatički. Zbog rasprostranjenosti procesa zgrušavanja nastaje prevelik potrošak faktora zgrušavanja te unatoč velikim zalihama trombocita, fibrinogena i faktora VIII u organizmu, taj potrošak može biti toliko velik da se zalihe iscrpe pa nastane krvarenje. Usporedno, pokreću se i mehanizmi za kontrolu zgrušavanja krvi. Plazmin razgrađuje fibrinogen i fibrin te se povisuje koncentracija razgradnih produkata fibrinogena i fibrina u plazmi koji također imaju antikoagulacijsko djelovanje. Premda u početku ima korisnu ulogu, taj aktivirani sustav kasnije uz veliku potrošnju trombocita i faktora zgrušavanja i iscrpljivanje zaliha povećava rizik od krvarenja (5, 9).

Stečeni inhibitori faktora zgrušavanja, stečeni sindrom hemofilije

Glavni simptom jest produžen APTV i, mnogo rjeđe, skraćen PV. Inhibitori su patološki imunoglobulini koji mogu biti usmjereni na pojedine faktore zgrušavanja (najčešće faktore VIII i V) ili na fosfolipide. Sinteza inhibitora pojavljuje se ili nakon aplikacije faktora pri liječenju hemofilije A ili zbog gubitka imunološkog nadzora kod autoimunih bolesti (sistemski eritemski lupus, postpartalno stanje, monoklonske gamopatije). Prisutna je sklonost krvarenju koje je spontano ili izazvano minimalnim ozljedama. Liječi se imunosupresivima (kortikosteroidi, azatioprin, ciklofosfamid), a u slučaju hiperkoagulacijskog stanja s trombozom daju se i, uz kortikosteroide, oralni antikoagulansi (9).

4.4. Stečeni poremećaji fibrinolize

Poremećaji fibrinolize dovode do prebrze razgradnje ugruška koja se manifestira krvarenjem te do pretjeranog zgrušavanja i tromboze kad je mehanizam razgradnje ugruška usporen (4).

Otapanje ugruška izostat će u slučaju(4,9):

- nedostatne sinteze plazminogena
- funkcijski nedostatnog stvorenog plazminogena,
- nedovoljnog oslobađanja tkivnog aktivatora plazminogena te
- prisutnost inhibitora aktivatora plazminogena.

Različiti klinički poremećaji povećavaju rizik od pojave tromboembolija, kao što su zloćudni tumori, trudnoća, mijeloproliferacijske bolesti te imobilizacija bolesnika. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega na dijalizi zamijećen je poremećaj fibrinolize na razini aktiviranja plazminogena. Također, smanjena fibrinoliza može biti uzrok nastanka ateroskleroze te njezinih trombotičkim komplikacija. Poremećeno izlučivanje tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) može pridonijeti produljenom krvarenju u osoba s teškom bolešću jetre (4,9).

Zloćudni tumori

Sklonost trombozama izraženija je pri nekim tumorima, primjerice tumorima probavnog sustava, posebno adenokarcinoma. Sklonost nastanku tromboza djelomično se objašnjava mehaničkim pritiskom tumora na krvne žile i posljedičnim zastojem krvi. Druge mogućnosti koje se navode su aktivacija trombocita tumorskim stanicama te prozvodnja prokoagulansa u tumorskim stanicama, kao i u monocitima i makrofagima podraženim tumorskim antigenima (9).

Trudnoća i puerperij

Uzrok nastanka tromboze mehaničke je prirode, odnosno kompresija trbušnih žila. Njih može pojačati relaksiranost žilne stijenke ili hormonski učinak. Sklonosti trombozama pogoduje povećana viskoznost krvi, kao i kvantitativne promjene faktora zgrušavanja koji se znatno povisuju u trudnoći i neposredno poslije nje. Povisuje se koncentracija fibrinogena i aktivnost faktora VII, VIII, IX, X i XII, a snižuje se koncentracija antitrombina III. Slične promjene

mogu se zapaziti i u žena koje uzimaju *oralna kontracepcijska sredstva*, a razlog se pripisuje hormonskim poremećajima, kao i u trudnoći (9).

Mijeloproliferacijske bolesti

Mehanizmi nastanka takvih tromboza mogu biti različiti. Samo povećanje koncentracije trombocita u tih bolesnika često nije uzrok trombozi. Važni čimbenici u njezinom nastanku su povećanje hematokrita i viskoznosti krvi u bolesnika s policitemijom. Međutim, još su važni kvantitativni poremećaji trombocita u takvih bolesnika, zbog kojih se njihovi trombociti lakše aktiviraju (9).

Imobilizacija

Imobilizacija bolesnika predstavlja rizični čimbenik za pojavu tromboze zbog sporosti protjecanja krvi u venama s posljedičnim nakupljanjem pojedinih koagulacijskih faktora. Nastanku tromboze pridonosi i lokalno oštećenje endotela zbog hipoksije (4).

4.4.1. Tromboembolijska stanja

Tromboza je patološko odlaganje krvnog ugruška unutar krvne žile s kompletnom ili djelomičnom opstrukcijom lumena. Teške su i smrtonosne posljedice te se danas u osoba s povećanim rizikom od nastanka tromboze rutinski porovodi primarna i sekundarna profilaksa tromboze protuzgušavajućim lijekovima i fizikalnim mjerama (9).

Osnovni patogenetski čimbenici u nastanku tromboze jesu (5):

- oštećenje stijenke krvne žile
- poremećaj sadržaja krvne žile te
- smetnje cirkulacije.

Tablica 1. Osnovni patogenetski čimbenici u nastanku tromboze. Preuzeto: (9).

| |
|--|
| 1. Oštećenje stijenke krvne žile |
| <ul style="list-style-type: none"> • hipoksična lezija endotela • endotoksini, lijekovi, alergije • mehaničko preopterećenje, hipertenzija • iscrpljenje aktivatora fibrinolize |
| 2. Poremećaj sadržaja krvne žile |
| <ul style="list-style-type: none"> • hiperkoagulabilnost krvi zbog isplavlivanja tromboplastina (operacije, tumori, trauma) • mutacije faktora II i V, inhibitora tkivnog puta, antitrombina III, proteina C, proteina S • usporenje fibrinolize (diabetes mellitus, hiperlipemija, kortikosteroidi, kontraceptivi, antifibrinolitici) • smanjenje kapaciteta čišćenja u retikuloendotelno-makrofagnom sustavu (endotoksini, kompleksi antigen-protutijelo) • manjak inhibitora (antitrombin III) • hiperkoagulabilnost zbog trombocitoze, hiperfibrinogenemije • povišen hematokrit (dehidracija, policitemija, poliglobulija) • hiperviskoznost krvi: disproteinemije, monoklonska gamapatija, krioglobulinemija |
| 3. Smetnje cirkulacije |
| <ul style="list-style-type: none"> • venski zastoj • sistemni zastoj (srčana insuficijencija), adipoznost, trudnoća, imobilizacija • lokalni: organizirani tromb-posttrombotski sindrom, kronična venska insuficijencija • kompresija (hematom, operacijska rana, tumori, limfomi) |

Promjena sol (tekućeg) u gel stanje (tromboza) krvi unutar krvne žile pojavljuje se kad zgrušavajući sustav (trombociti, enzimska kaskada zgrušavanja) zbog razloga navedenih u tablici 1. nadjača protuzgrušavajući sustav (endotelne stanice, antitrombin III, protein C, protein S, heparinski kofaktor II, trombomodulin, itd.) Ne dolazi do sistemske tromboze zbog organspecifičnih razlika udjela protuzgrušavajućih činitelja u održavanju hemostaze. Nastaje lokalizirani ugrušak arterijskog ili venskog sustava. Građa *tromba* može biti miješana te je čine trombociti i fibrin, ili pretežno »bijeli« – *trombocitni trombi* (arterije) ili pretežno »crveni« – *fibrinski* s odlaganje eritrocita (vene) (5). Kad se ugrušak jednom stvori, vjerojatno

će se odvojiti od hvatišta stalnoga protoka krvi te se takvi ugrušci koji slobodno plove arterijskom ili venskom strujom nazivaju *embolusi*. To stanje naziva se tromboembolija.

Trombozu uzrokuje potpuni ili nepotpuni akutni zastoj arterijske ili venske cirkulacije. Kod tromboze koronarnih vena nastane infarkt miokarda, moždanih arterija, neurološki ispadi, bol pri disanju i perisplenično trenje, a kod tromboze središnje mrežnične arterije i vene gubitak vida. Na udovima venska tromboza uzrokuje cijanozu, oteklinu i bol, a arterijska tromboza bljedilo, mišićnu slabost zbog ishemije živaca te nekrozu. U slučaju imobilizacije bolesnika te zastoja krvi u jednoj ili više vena nogu, moguć je nastanak tromba koji katkad naraste toliko da ispuni cijelu venu. Taj ugrušak se može odvojiti od hvatišta i venskom krvlju doći u desnu polovicu srca, a odande u plućne arterije te dovesti do masivne plućne embolije. U slučaju začepljenja obje plućne arterije dolazi do trenutačne smrti (5,6)

Liječenje i prevencija tromboembolijske bolesti postiže se četirima osnovnim skupinama lijekova (5):

1. inhibitorima plazmatskog sustava zgrušavanja (heparin, peroralni antikoagulansi)
2. antitrombocitnim lijekovima
3. fibrinolitičkim lijekovima (streptokinaza, alteplaza) te
4. analozima i aktivatorima antikoagulantnog sustava.

Mirovanje je potrebno kako bi se tromb učvrstio uz stijenku te se smanjio rizik od nastanka tromboembolije. Profilaksa venske tromboze provodi se kod većine kirurških zahvata te je frakcionirani heparin lijek izbora. Primarna profilaksa arterijske tromboze (moždani udar i infarkt miokarda) provodi se antitrombocitnim lijekovima, najčešće acetilsalicilnom kiselinom. Sekundarna profilaksa nakon preboljelog infarkta miokarda i moždanog udara provodi se antitrombocitnim lijekovima koji smanjuju smrtnost od infarkta miokarda i srčanog udara 20-30%. (5).

Hemoragijska dijateza označava pojačanu sklonost krvarenju koja se javlja spontano ili nakon minimalne ozljede. Glavni cilj kliničke obrade takvog stanja je ustanoviti radi li se o poremećaju hemostaze, stanju koje može zahvatiti bilo koju od njezine četiri faze.

Do poremećaja krvnih žila dovode razni metabolički poremećaji koji ometaju pravilnu sintezu kolagena (Cushingov sindrom, skorbut), te razni poremećaji koji dovode do vaskulitisa s posljedičnim oštećenjem stijenke krvne žile koje uzrokuje pojačanu propusnost i sklonost krvarenju (6).

U agregacijskoj fazi koju osiguravaju trombociti do poremećaja dolazi zbog abnormalnosti u njihovom broju te funkciji. Uzroci su bolesti koje oštećuju koštanu srž, mjesto stvaranja megakariocita koji su preteča trombocita. Tada nastaju trombocitopenije, stanja smanjenog broja trombocita, koja posljedično dovode do sklonosti krvarenju zbog nemogućnosti potpunog zacjeljivanja rana. S druge strane, povećan broj trombocita dovodi do trombocitoze. Abnormalnost funkcije trombocita dovodi do trombocitopatija koje obuhvaćaju funkcije agregacije, adhezije te oslobađanja sadržaja granula važnih za proces hemostaze (9).

Faza zgrušavanja opisuje kaskadu reakcija koja dovodi do stvaranja ugruška. Na treću fazu hemostaze utječu brojni lijekovi protiv zgrušavanja, među kojima su heparin te kumarinski preparati. Kod takvih pacijenata treba obratiti pozornost prije bilo kakvih zahvata jer postoji povećana sklonost krvarenja zbog lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Na zgrušavanje mogu utjecati i bolesti jetre koja je odgovorna za sintezu čimbenika zgrušavanja i razgradnju ugruška te njezino oštećenje dovodi do smanjenja ili prestanka sinteze istih. Također, manjak vitamina K ima važnu ulogu u sintezi čimbenika zgrušavanja, a skladišti se u jetri. Podatak da pacijent troši alkohol, koji oštećuje jetru, vrlo je važan prilikom planiranja kirurških zahvata (4).

Zadnja faza, faza fibrinolize, osigurava razgradnju ugruška te osigurava normalan protok krvi. Zbog nedostatka ili abnormalnosti čimbenika koji dovode do fibrinolize nastaju poremećaji vezani uz prebrzu razgradnju ugruška ili pak njezin izostanak. Prilikom prebrze razgradnje ugruška krvarenje se ne zaustavlja, dok izostanak ili sporija razgradnja ugruška dovodi do nastanka tromba koji zaustavlja normalan protok krvi te ako se odvoji od hvatišta, nastaje embolus koji krvnom strujom može dospjeti u ostale organe i dovesti do komplikacija opasnih za život pacijenta (4).

6. ZAKLJUČAK

U ovom diplomskom radu obuhvaćeni su razni stečeni poremećaji hemostaze te posljedice do kojih dovode. Mnogo je bolesnika koji pate od navedenih poremećaja te postoji velika mogućnost da će ih stomatolog sresti u svojoj praksi. Potrebno je detaljno poznavati bolesnikovo opće medicinsko stanje, a u procjeni rizika od intra- i postoperativnog krvarenja mogu nam pomoći anamnestički podaci o prethodnom krvarenju nakon kirurških zahvata.

Bolesnici s rizikom od nastanka tromboemolije na terapiji su raznim lijekovima kao što su kumarinski antikoagulansi, heparin, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, koji redom zahtijevaju veći oprez zbog povećane sklonosti krvarenju pri izvođenju oralnokirurških zahvata. U skladu s time treba znati postupati te prije zahvata imati nalaze vrijednosti PV-a te INR-a i postići zadovoljavajuću stabilnost hemostatičkog sustava potičući zgrušavanje različitim dopunskim i/ili lokalnim sredstvima. Općenito je mišljenje da je nekirurške stomatološke zahvate moguće uspješno provesti a da se ne mijenja režim antikoagulantnog liječenja pod uvjetom da vrijednost INR-a nije iznad 3,5. U suprotnom je potrebno prilagoditi terapiju u dogovoru s nadležnim liječnikom (4).

U razgovoru s pacijentom treba pripaziti na sve bolesti, stanja i navike koje bi mogle dovesti do stečenog poremećaja hemostaze kao što su bolesti jetre (važna za sintezu čimbenike koagulacije i fibrinolize), zloćudne bolesti koje oštećuju koštanu srž (mjesto sinteze trombocita) te uzrokuju abnormalnosti trombocita, kao i autoimune bolesti ili pak metaboličke poremećaje koji dovode do oštećenja krvnih žila.

Stomatolog se treba truditi prepoznati simptome koji upućuju na poremećaje hemostaze. Premda većina bolesnika blagog do umjerenog intenziteta poremećaja ne mora imati simptome, oni su uobičajeni kod težih poremećaja. Simptomi, na koje se bolesnici žale, obuhvaćaju učestale epistakse, spontano krvarenje gingive i sluznice usta, sklonost hematimima, produljeno krvarenje uzrokovano površinskim rezovima, prekomjerno menstrualno krvarenje te hematuriju. Postoje li anamnestički podaci o sklonosti krvarenju, treba napraviti detaljnije kliničko ispitivanje te laboratorijske testove.

7. LITERATURA

1. Sertić J. i sur. Klinička kemija i molekularna dijagnostika. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Chapter 56, Hemostaza i laboratorijska dijagnostika poremećaja hemostaze; p533-546..
2. Labar B, Hauptmann E. Hematologija. 4. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2007. 536p.
3. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: milestones in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2013;51:91-7.
4. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Chapter 17, Poremećaji krvarenja i zgrušavanja; p.454-477.
5. Petrač D. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 444p.
6. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija: udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 1089 p.
7. Klarić E, Filipović-Zore I. Ekstrakcija zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Sonda. 2009;10(19):28-32.
8. Par M, Španović N, Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (II.dio). Sonda. 2009;10(19):68-70.
9. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. 1146p.
10. Arrieta-Blanco JJ, Onate-Sanchez R, Martinez-Lopez F, Onate-Cabrerizo D, Cabrerizo-Merino MC. Inherited, congenital and acquired disorders by hemostasis (vascular, platelet and plasmatic phase) with repercussions in the therapeutic oral sphere. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19(3):280-8.
11. Antonelli M, Burzo ML, Pecorini G, Massi G, Landolfi R, Flex A. Scurvy as cause of purpura in the XXI century: a review on this „ancient“ disease. Eu Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22:4355-58.
12. Ceglie G, Macchiarulo G, Marchili MR. Scurvy: still a threat in the well-fed first world? Arch Dis Child. 2018;2:1-3.
13. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev. 2015;36:385-486.
14. Liebowitz J, Fine D, Seo P, Petri M. Pauci-immune Glomerulonephritis in Systematic Lupus Erythematosus (SLE). Cureus. 2018;10(7):29-32.

15. Lakdawala N, Fedeles F. Vasculitis: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2017;35(6):530-40.
16. Ting TV. Diagnosis and management of cutaneous vasculitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:321–46.
17. Cunningham BB, Caro WA, Eramo LR. Neonatal acute hemorrhagic edema of childhood: case report and review of the English-language literature. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:39-44.
18. Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:389-98.
19. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:311-40.
20. Panoskaltsis N, Derman MP, Perillo I, Brennan JK. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pulmonary-renal syndromes. *Am J Hematol.* 2000;65(1):50-5.
21. Santosa F, von Beckeath O, Waldhausen R, Moerchel C, Kroger K. Thromboembolic disease in females and males aged 10 to 39 years in Germany. *Vasa.* 2018;11:1-7.
22. Bogdanović-Dvorščak M, Carev M, Konosić S, Kvolik S, Majerić-Kogler V, Sokolić J, et al. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. Zagreb: Octapharma; 2016. 65 p.
23. Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 465 p.
24. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature.* 2001;409(6817):202–7.

8. ŽIVOTOPIS

Lina Nižetić rođena je u Zagrebu 24. listopada 1993. godine. Osnovnu školu i osnovnu glazbenu školu završila je 2008. godine nakon čega upisuje II. gimnaziju u Zagrebu. 2012. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu koji završava 2018. godine. Tijekom studiranja bavila se brojnim fakultetskim i izvanfakultetskim aktivnostima. Bila je članica Zubić vile i Z(u)bora, zbora Stomatološkog fakulteta, te je sudjelovala na brojnim nastupima.