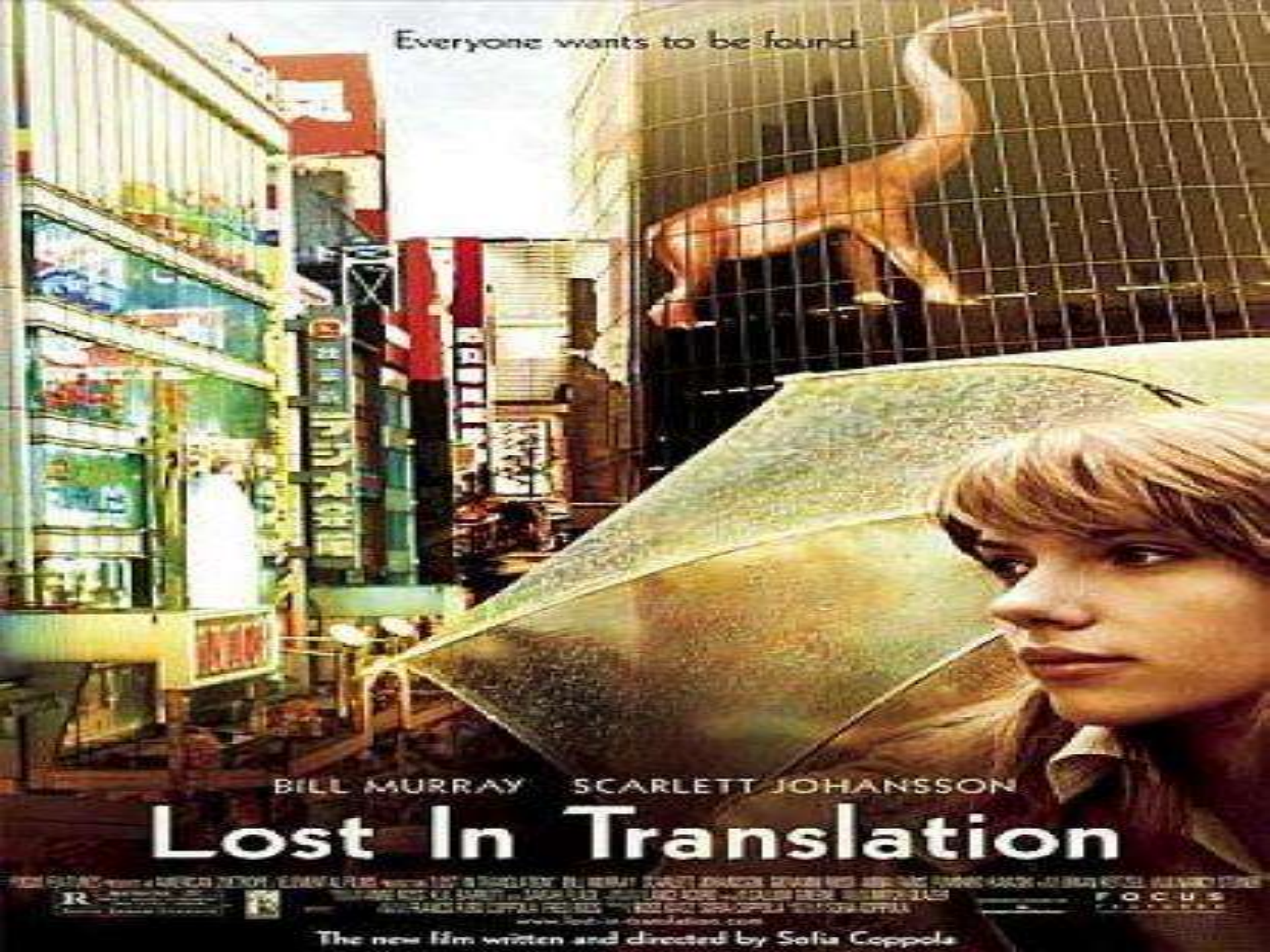

Everyone wants to be found
BILL MURRAY SCARLETT JOHANSSON
Lost In Translation
R
focus
The new film written and directed by Sofia Coppola

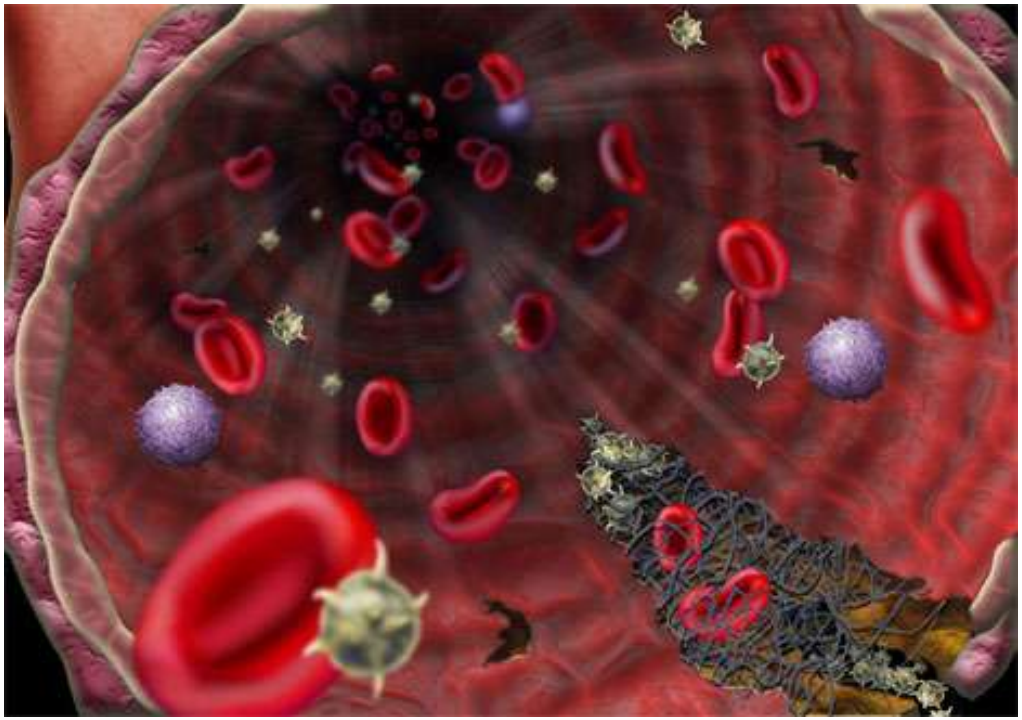
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA TROMBOFILIJA

Pristup venskom tromboembolizmu

Jovan P. Antović MD, PhD
Docent-vanredni profesor,
Koagulacija, Inst Mol Med, Karolinska Institut
Klin hemija, Karolinska Univer Lab, Karolinska Univer Boln
Stokholm, Švedska

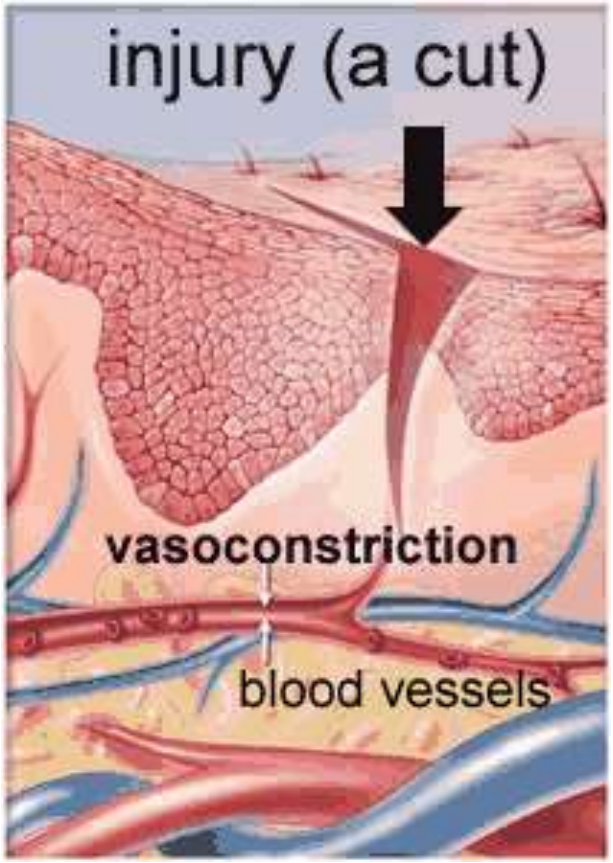
Karolinska Institutet | KAROLINSKA Universitetssjukhuset

Normalna hemostaza omogućava normalan tok krvi u očuvanim krvnim sudovima

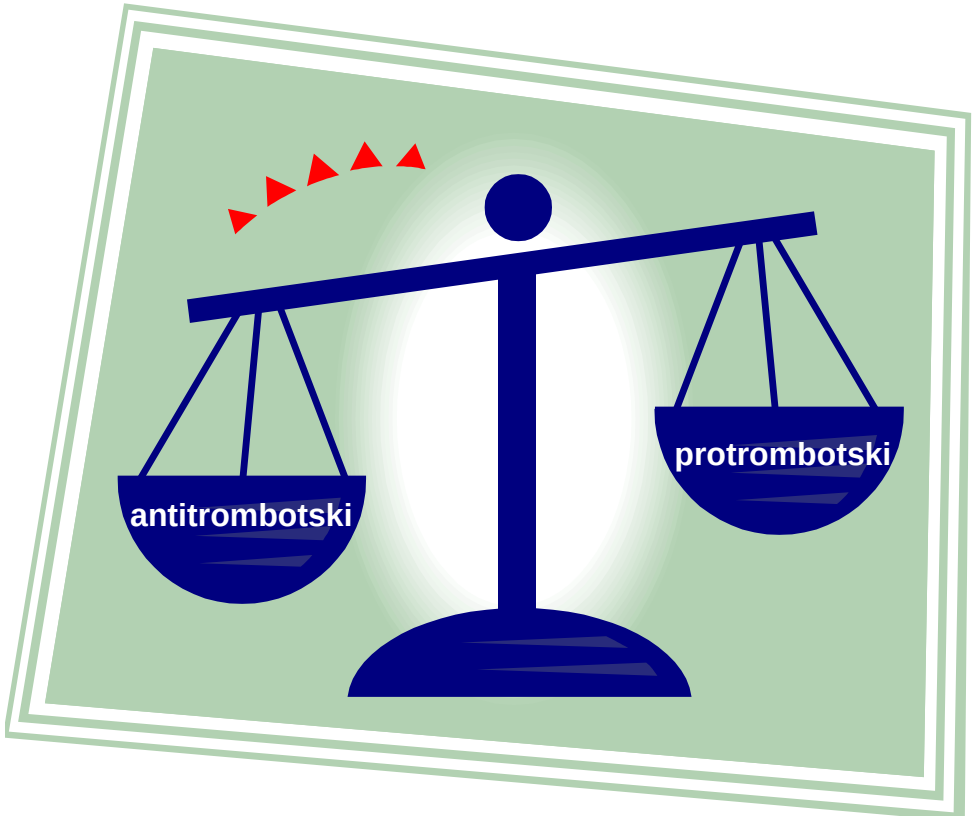


http://www.youtube.com/watch?v=CuHhmSbxNIs

Normalna hemostaza sprečava i zaustavlja krvarenje nakon ostećenja krvnog suda

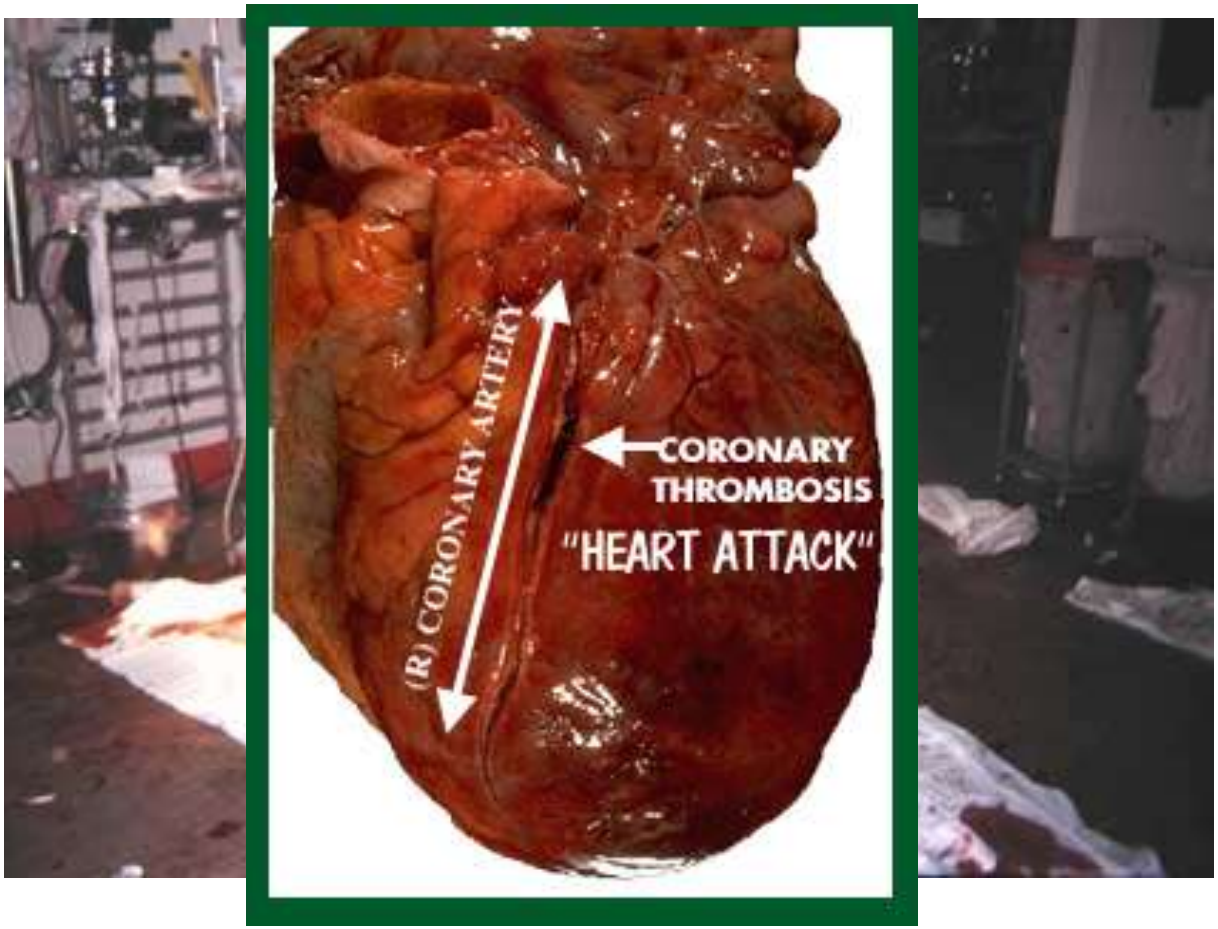


Prevencija tromboze i zaustavljanje krvarenja su posledica dejstva antitrombotskih i protrombotskih mehanizama hemostaze

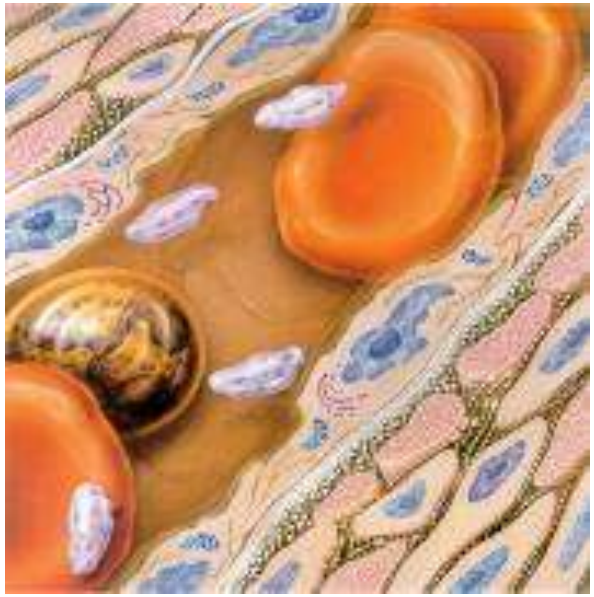


Ravnoteža između ovih mehanizama omogućava održavanje normalne homeostaze u ljudskom organizmu

Predominacija jednog od ovih mehanizama može uzrokovati hemoragijske ili trombotične poremećaje



Fiziologija normalne hemostaze



Fiziologija normalne hemostaze

Normalnu hemostazu čine četiri osnovna činioca:

- krvni sudovi
- trombociti
- koagulacija
- fibrinoliza

Poremećaj u jednom ili više od ovih činilaca može dovesti do krvarenja ili tromboza

Fiziologija normalne hemostaze

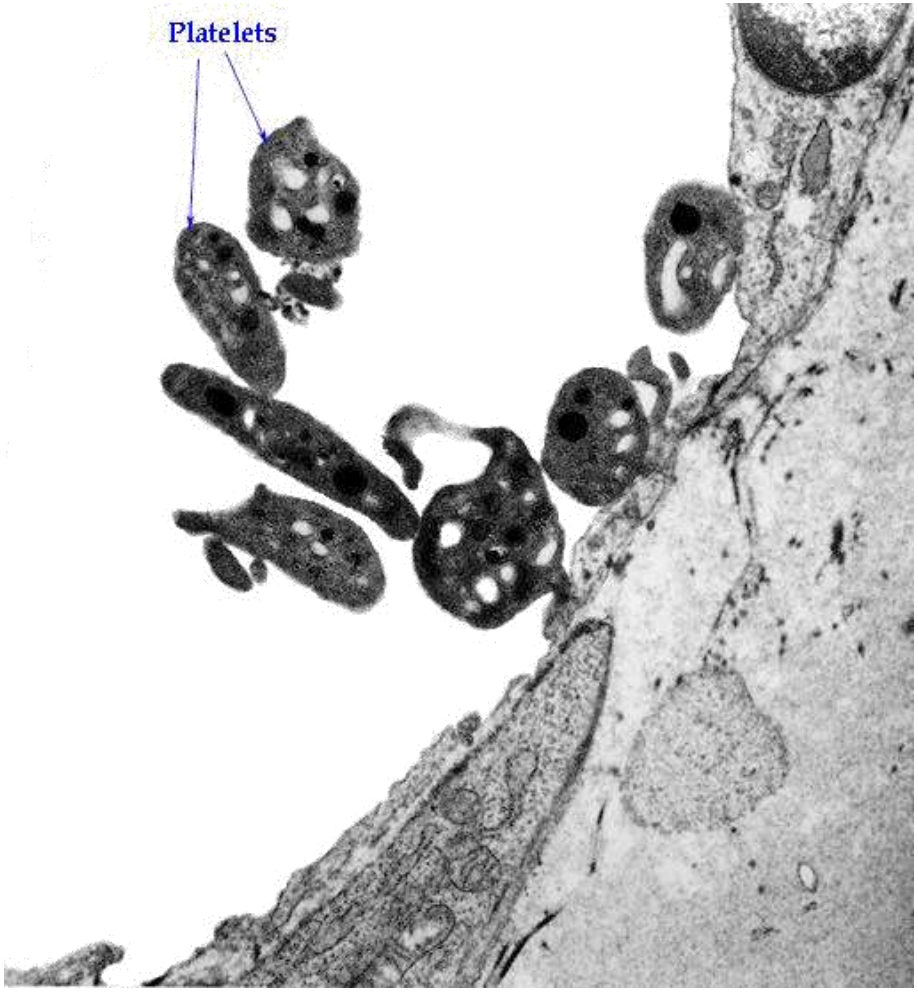
VASKULARNA:

vazokonstrikcija, oslobađanje tkivnog faktora (TF) i prostaciklina

Fiziologija normalne hemostaze

TROMBOCITI:

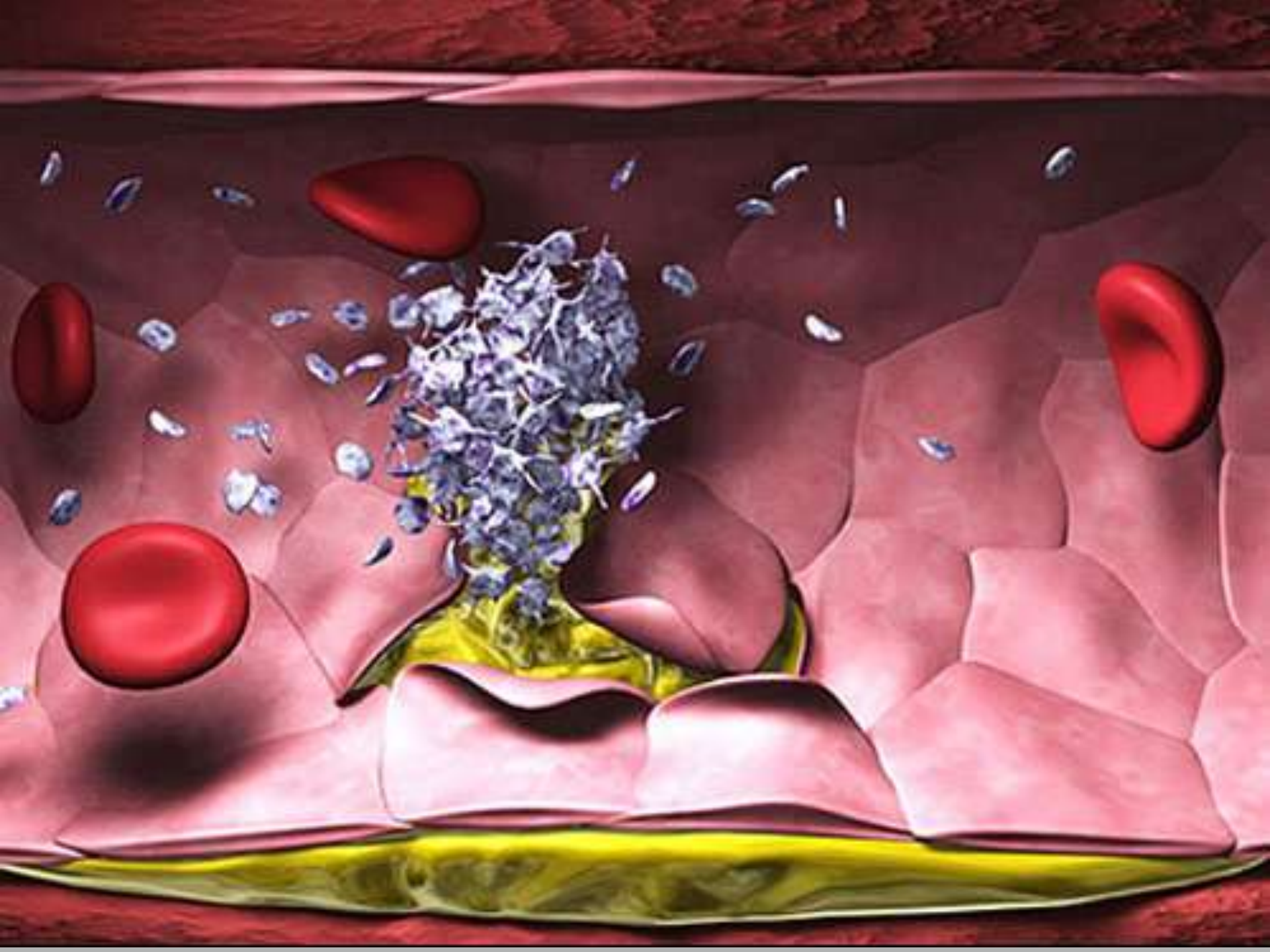
adhezija, oslobadjanje ADP i prostaciklina



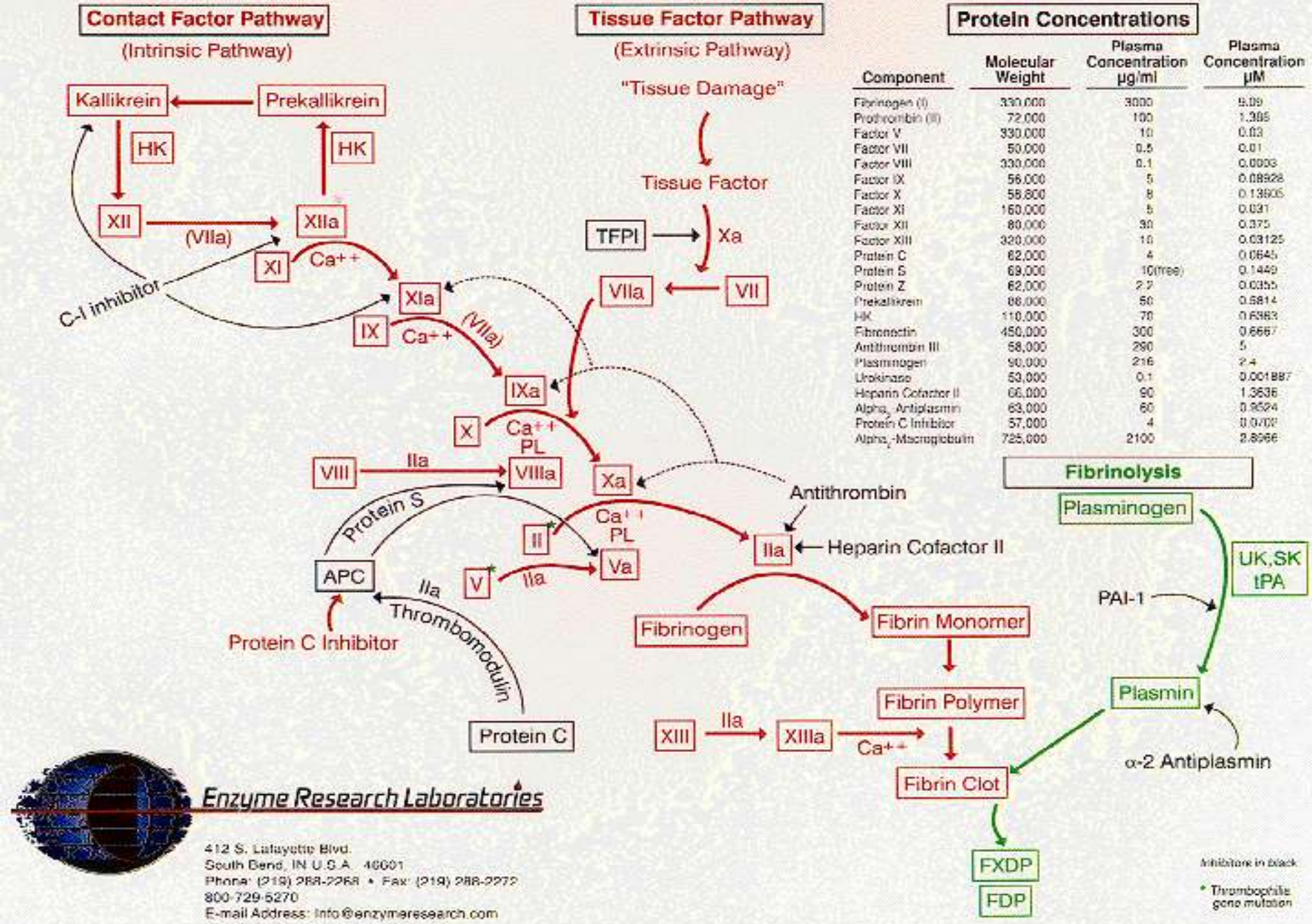
Fiziologija normalne hemostaze

TROMBOCITI:

agregacija




Regulation of the Cascade
Vessel or Tissue Injury
Factor VII
Tissue Factor
TFPI
Factor XI
Factor XIa
Factor IX
Factor VIIIa
Factor VIIa Tissue Factor complex
Factor IXa
Antithrombin III
Factor VIII
Protein C
&
Protein S
Factor X
Factor V
Factor Xa
Factor Va
Prothrombin
Thrombin
Thrombomodulin
The
Fibrinolytic
System
Fibrinogen
Fibrin
Plasminogen
Key
Inhibits
Activates
Fibrin
crosslinked
Plasmin
Fibrin split products

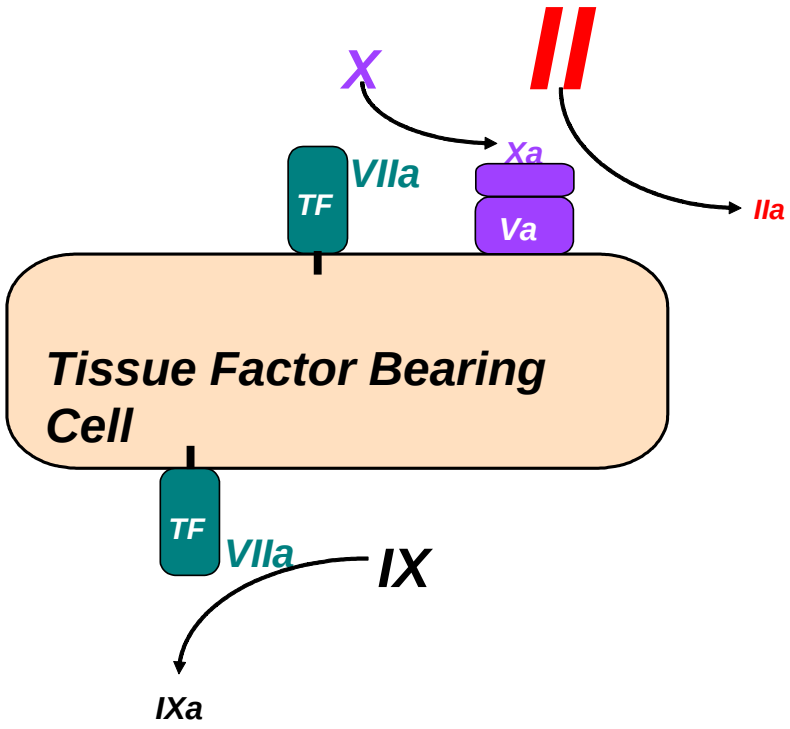


Protein Concentrations

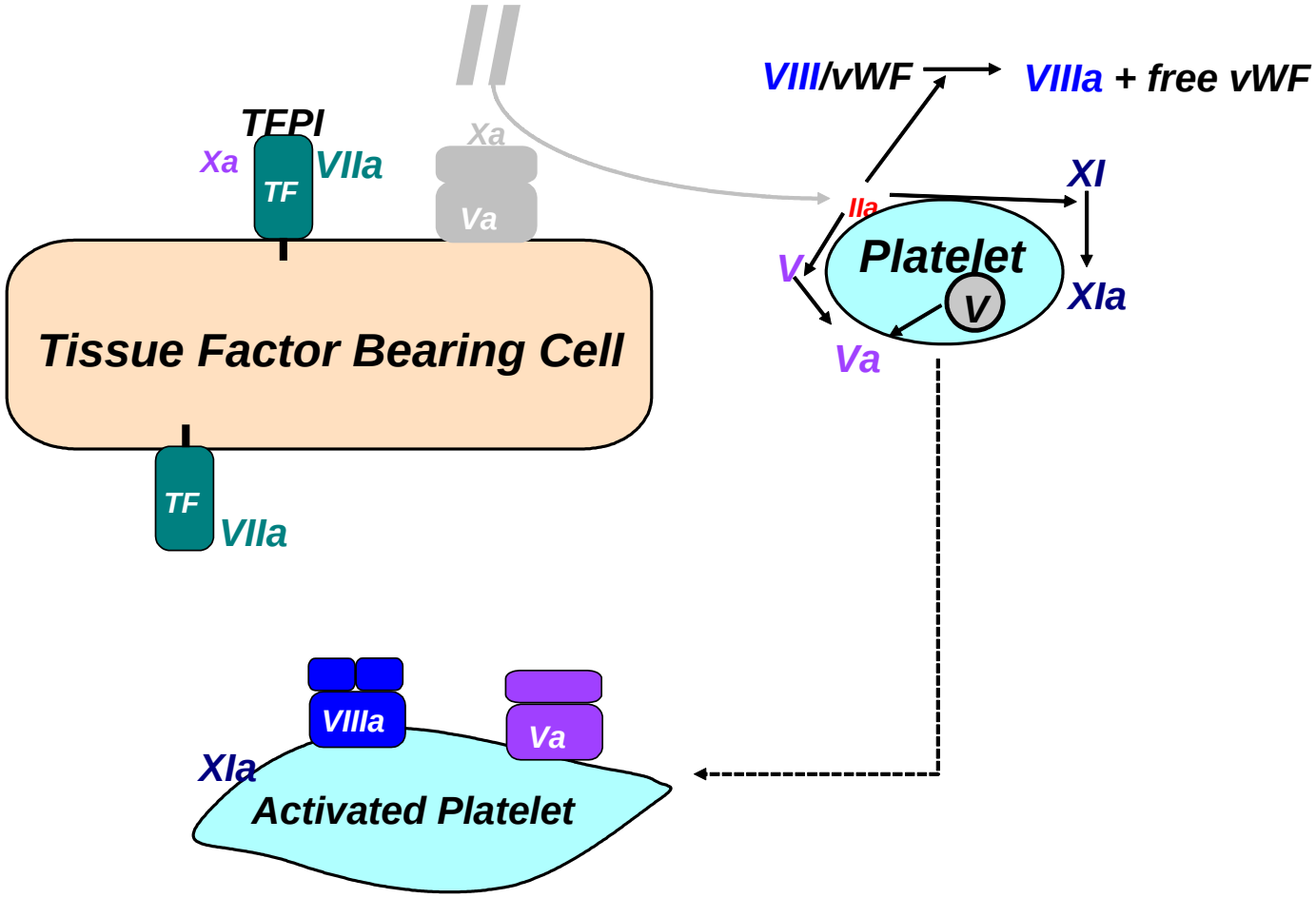
Component	Molecular Weight	Plasma Concentration µg/ml	Plasma Concentration µM
Fibrinogen (I)	330,000	3000	9.09
Prothrombin (II)	72,000	100	1.385
Factor V	330,000	10	0.03
Factor VII	50,000	0.5	0.01
Factor VIII	330,000	0.1	0.0003
Factor IX	56,000	5	0.08928
Factor X	58,800	8	0.13605
Factor XI	160,000	5	0.031
Factor XII	80,000	30	0.375
Factor XIII	320,000	10	0.03125
Protein C	62,000	4	0.0645
Protein S	69,000	10(free)	0.1449
Protein Z	62,000	2.2	0.0355
Prekallikrein	86,000	50	0.5814
HK	110,000	70	0.6363
Fibronectin	450,000	300	0.6667
Antithrombin III	58,000	290	5
Plasminogen	90,000	216	2.4
Urokinase	53,000	0.1	0.001887
Heparin Cofactor II	66,000	90	1.3636
Alpha$_2$ Antiplasmin	63,000	60	0.9524
Protein C Inhibitor	57,000	4	0.0702
Alpha$_2$-Macroglobulin	725,000	2100	2.8966

Enzyme Research Laboratories
412 S. Lafayette Blvd.
South Bend, IN U.S.A. 46601
Phone: (219) 288-2268 • Fax: (219) 288-2272
800-729-5270
E-mail Address: info@enzymeresearch.com
Web Site: www.enzymeresearch.com

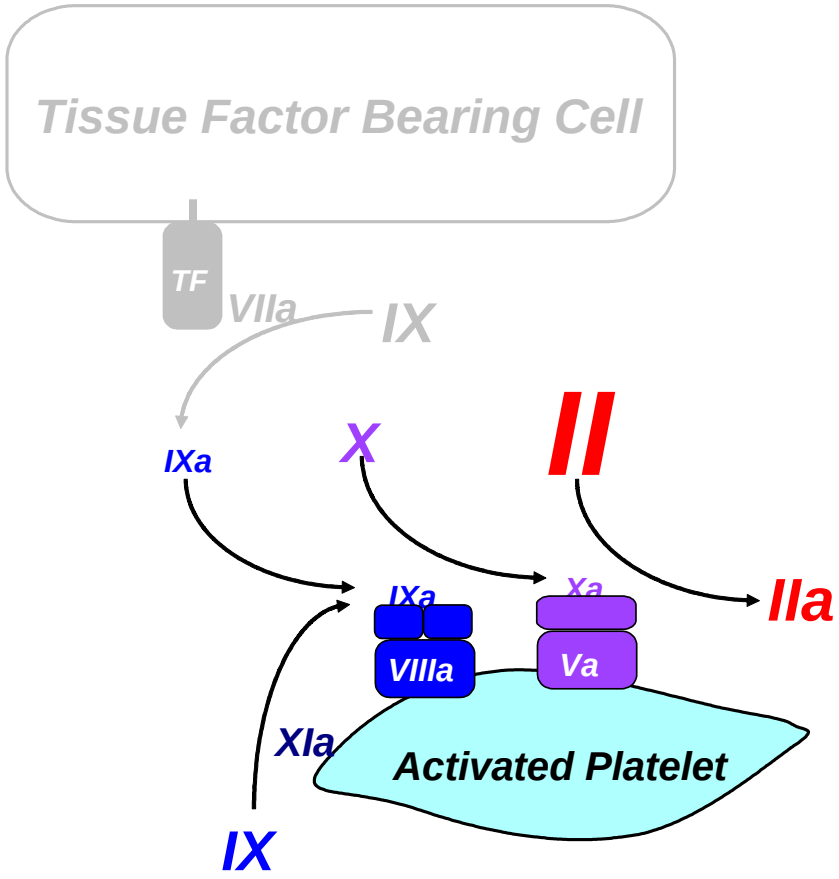
“Cell based model of hemostasis”



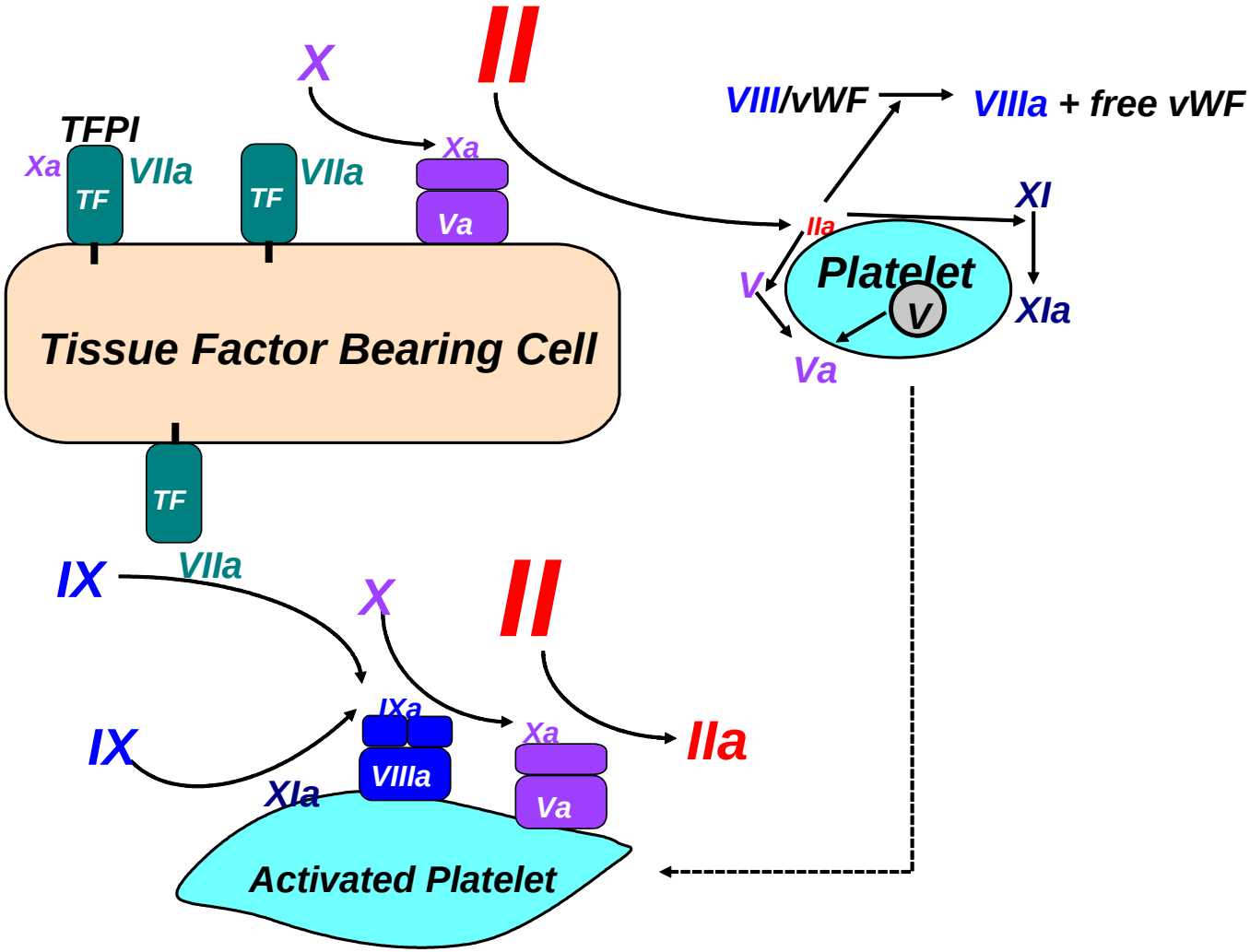
“Cell based model of hemostasis”



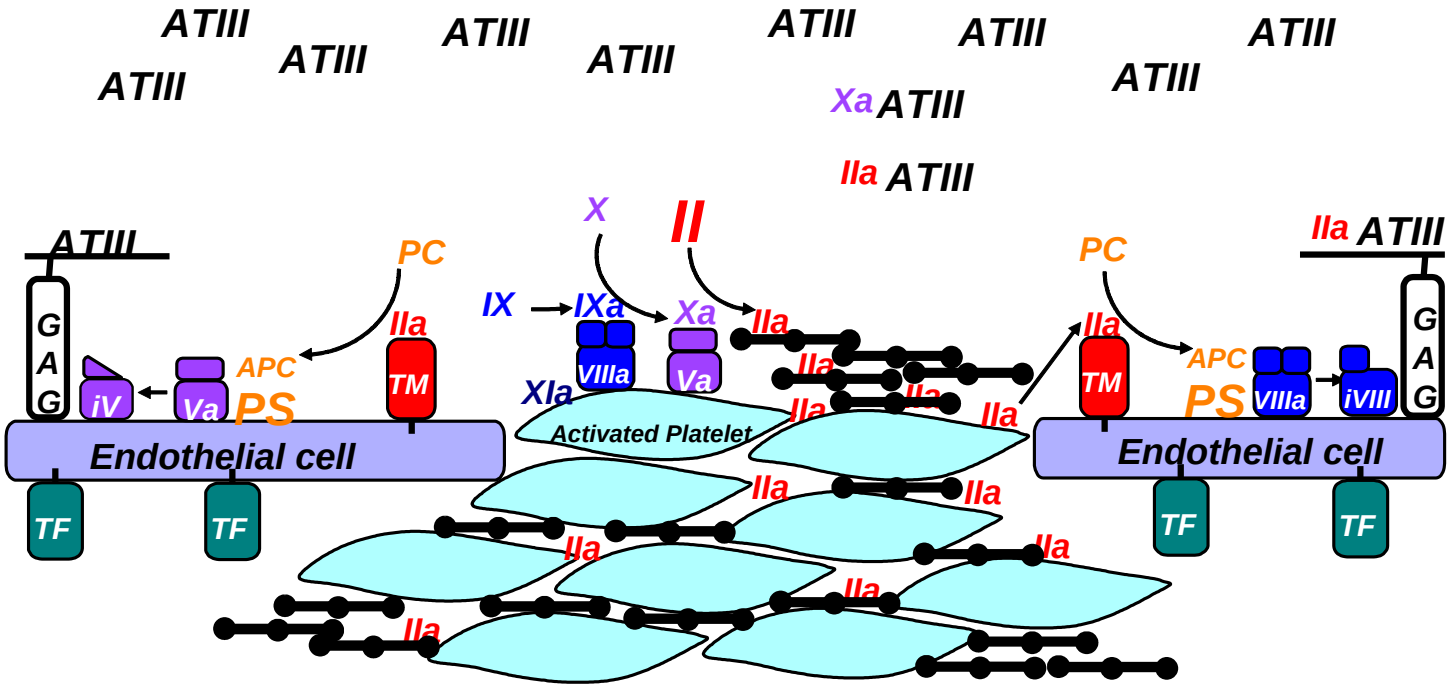
“Cell based model of hemostasis”

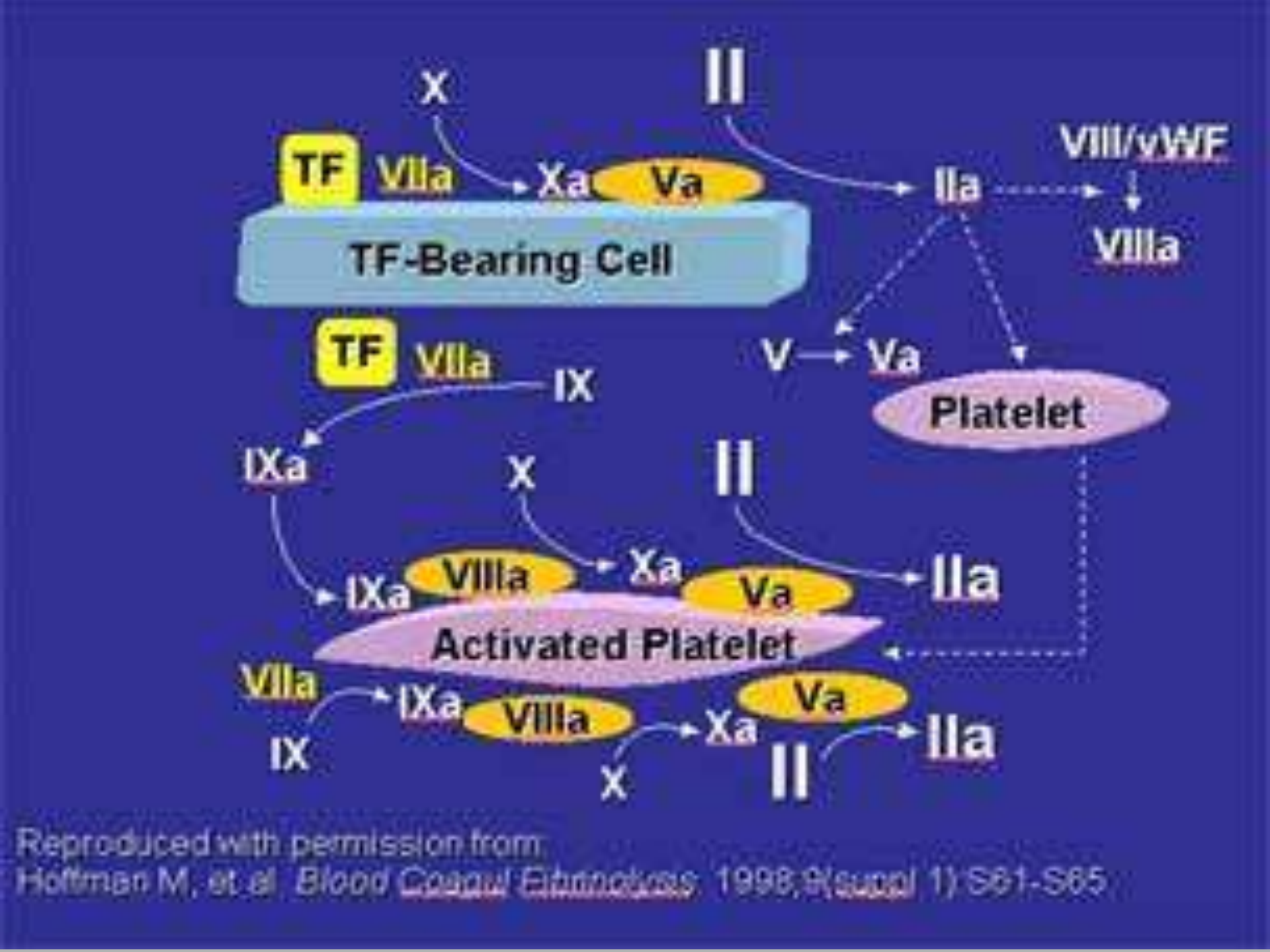


“Cell based model of hemostasis”

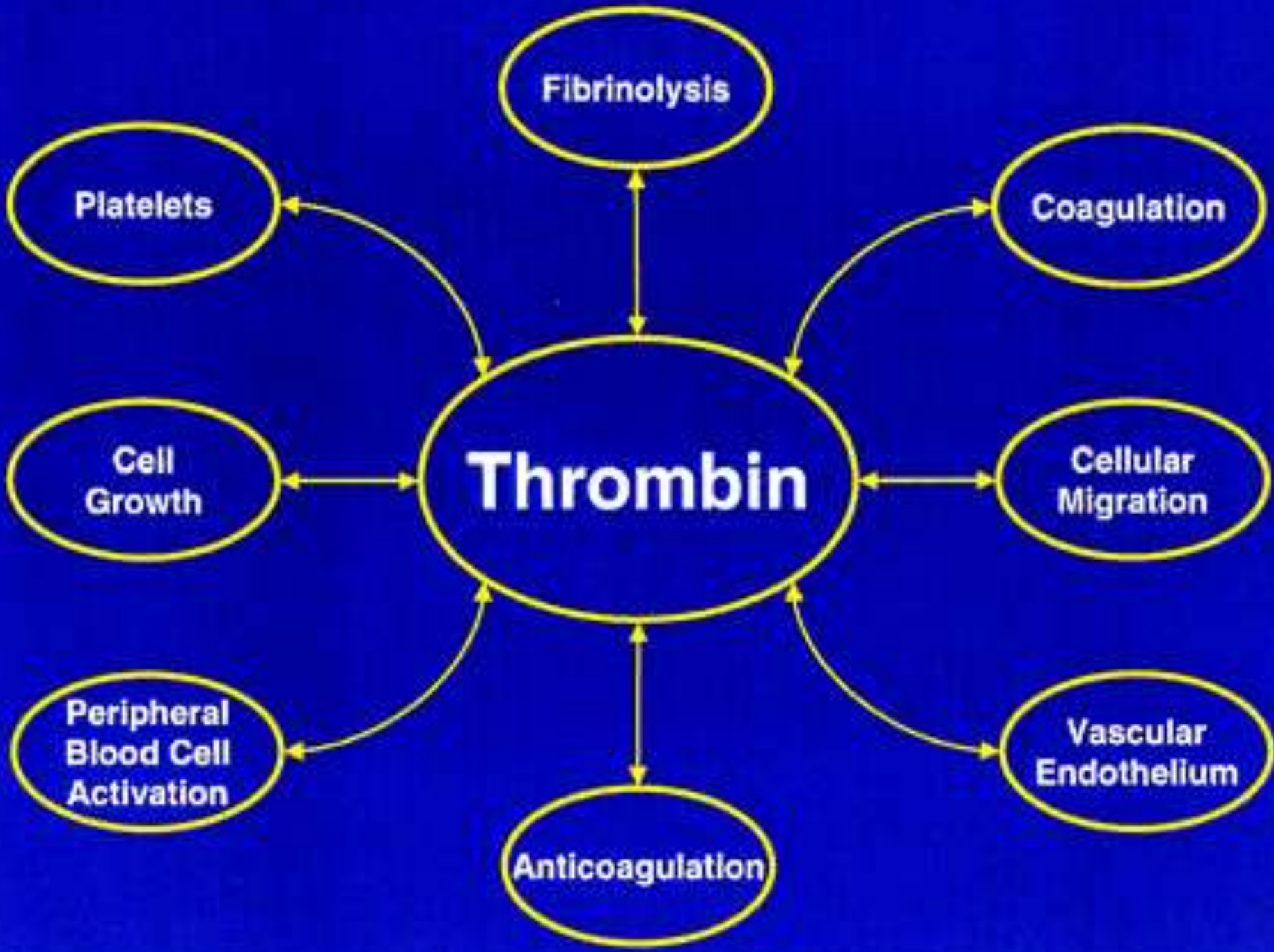


“Cell based model of hemostasis”



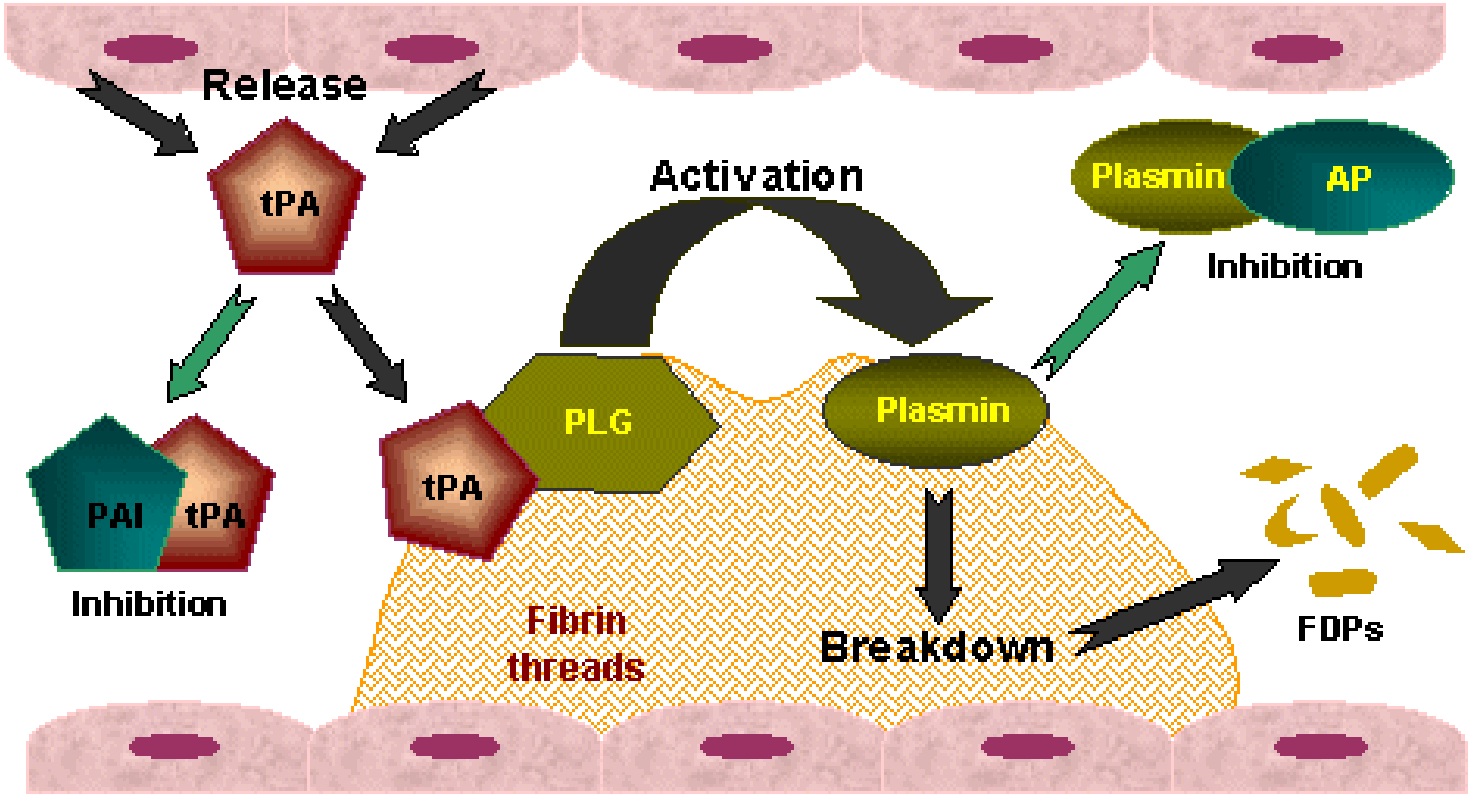


Reproduced with permission from:
Hoffman M, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(suppl 1):S61-S65


Fibrinolysis
Platelets
Coagulation
Thrombin
Cell Growth
Cellular Migration
Peripheral Blood Cell Activation
Vascular Endothelium
Anticoagulation

Fiziologija normalne hemostaze

FIBRINOLIZA: ograničava širenje tromba van mesta ozlede, dovodi do njegove lize i zarastanja rane



TROMBOZA

Tromboza (arterijska ili venska) nastaje kao kombinacija faktora tzv. Virchow-ljevog trijasa:

- Tok krvi (staza ili turbulencija)
- Zid krvnog suda (vaskularne i endotelne funkcije)
- Sastav krvi (poremećena ravnoteža izmedju koagulacije i fibrinolize)

ARTERIJSKA TROMBOZA

PATOGENEZA: Ateromatozno oštećenje endotela sa adhezijom trombocita i stvaranjem fibrina. Relativna neravnoteža izmedju stvaranja proagregatornog tromboksana A2 i antiagregatornog prostaciklina može dovesti do tromboze

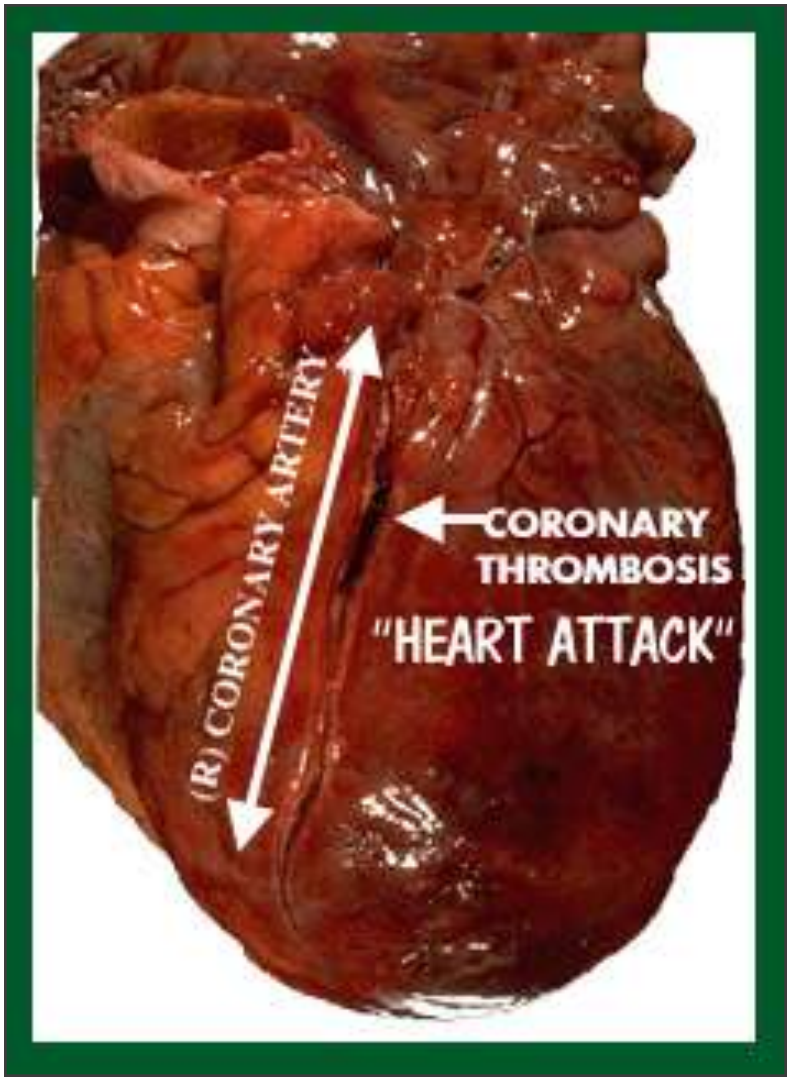
ASOCIJACIJE: Hipertenzija, ateroskleroza, hiperlipidemija, diabetes mellitus, policitemija, pušenje, lupus antikoagulans, hiperhomocisteinemija, porodična

KLINIČKA SLIKA: Ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, bolesti perifernih arterija

DIJAGNOZA: Kliničko ispitivanje, arteriografija, specifično

PREVENCIJA I TERAPIJA: Antiagregaciona, antikoagulantna, tromboliza

ARTERIJSKA TROMBOZA



VENSKA TROMBOZA

PATOGENEZA: Povećana lokalna produkcija trombina sa taloženjem fibrina i agregacijom trombocita u krvnim sudovima sa sporijim protokom bez oštećenja endotela.

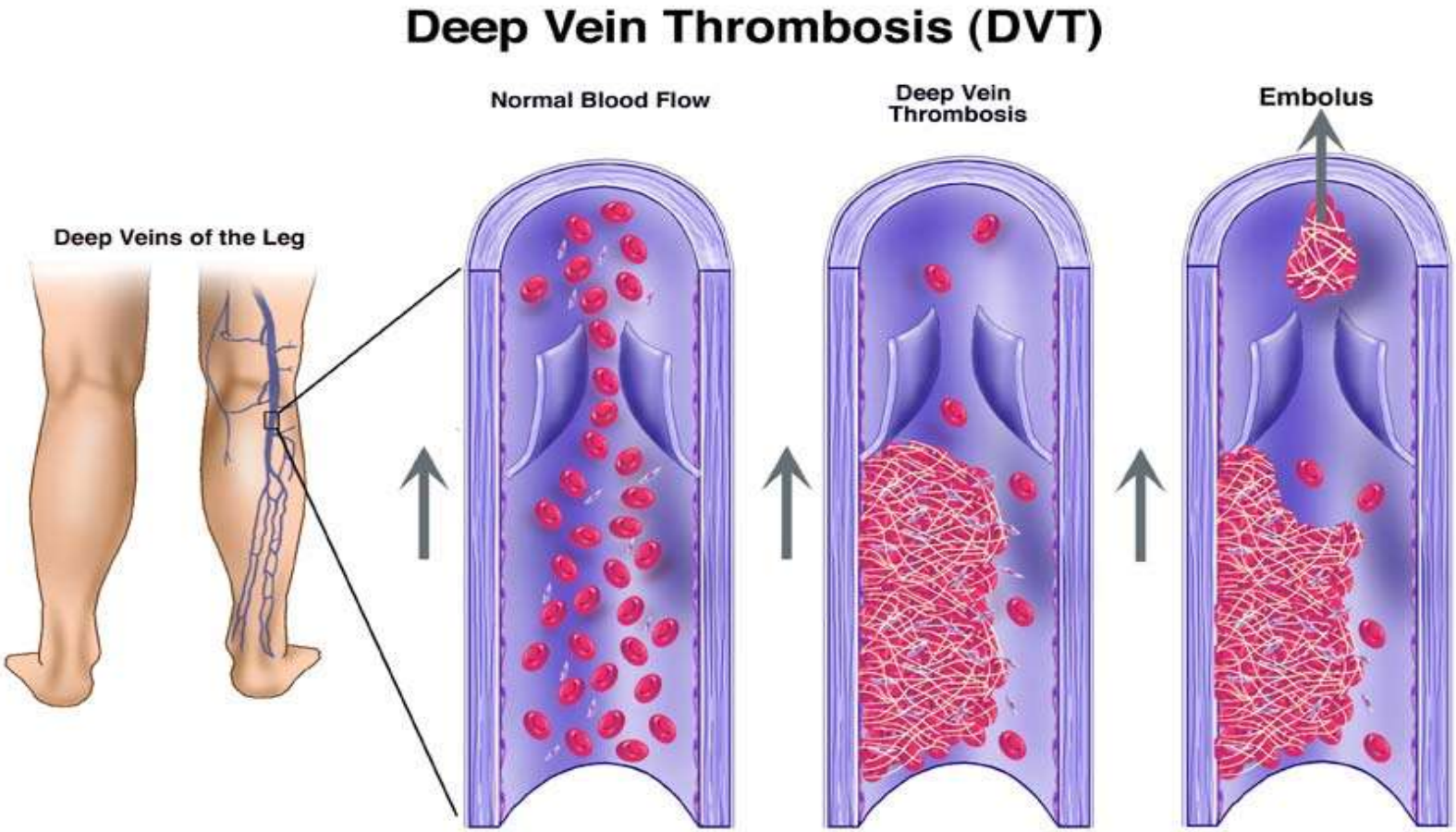
ASOCIJACIJE: Imobilizacija, trauma, gojaznost, trudnoća, mijeloproliferativne bolesti, malignitet, oralni kontraceptivi, lupus antikoagulans, hiperhomocisteinemija, porodična

KLINIČKA SLIKA: Duboka venska tromboza, embolija pluća

DIJAGNOZA: Kliničko ispitivanje, dopler ultrazvuk, venografija, CT, D-dimer

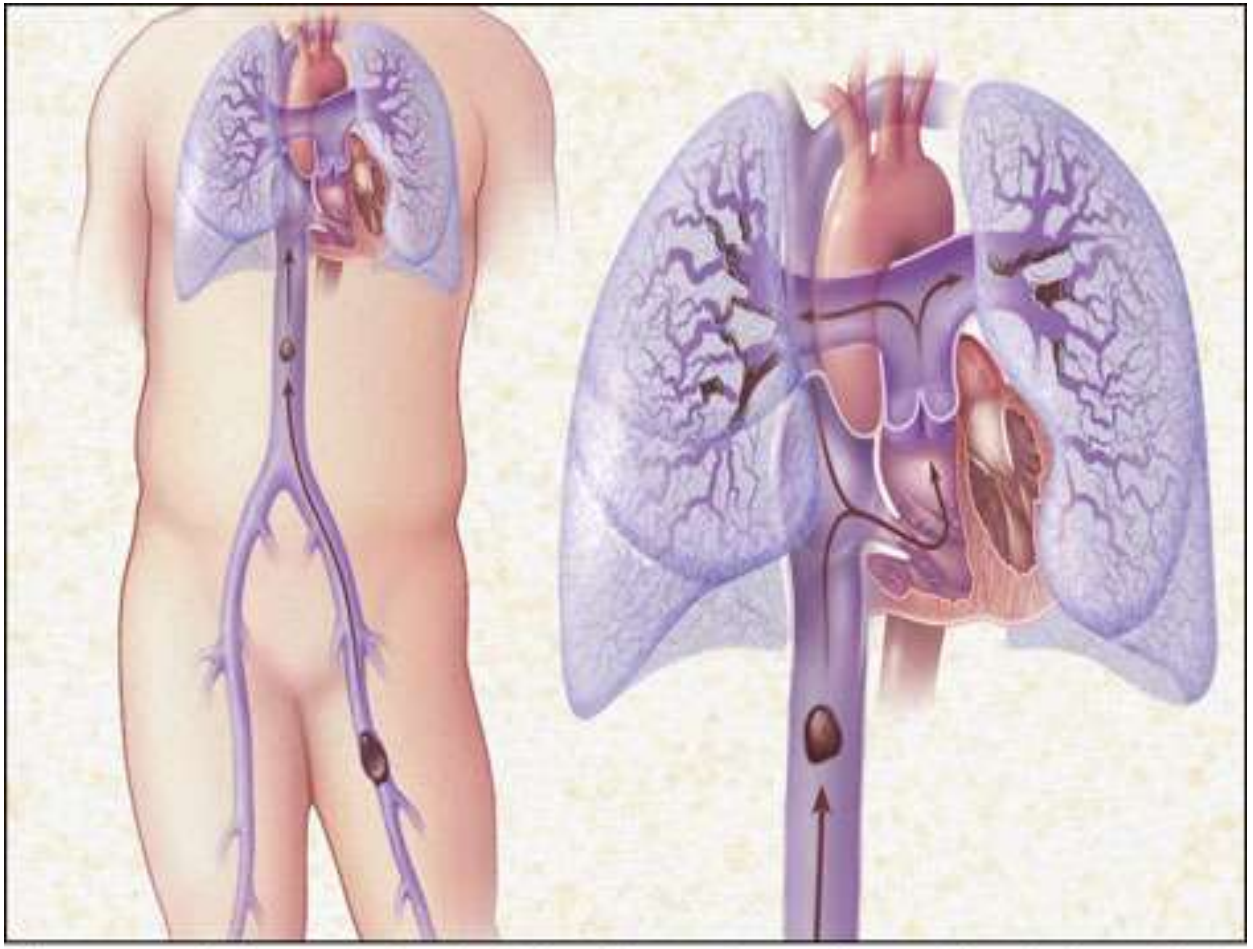
PREVENCIJA I TERAPIJA: Antikoagulantna, trombolitička

VENSKA TROMBOZA



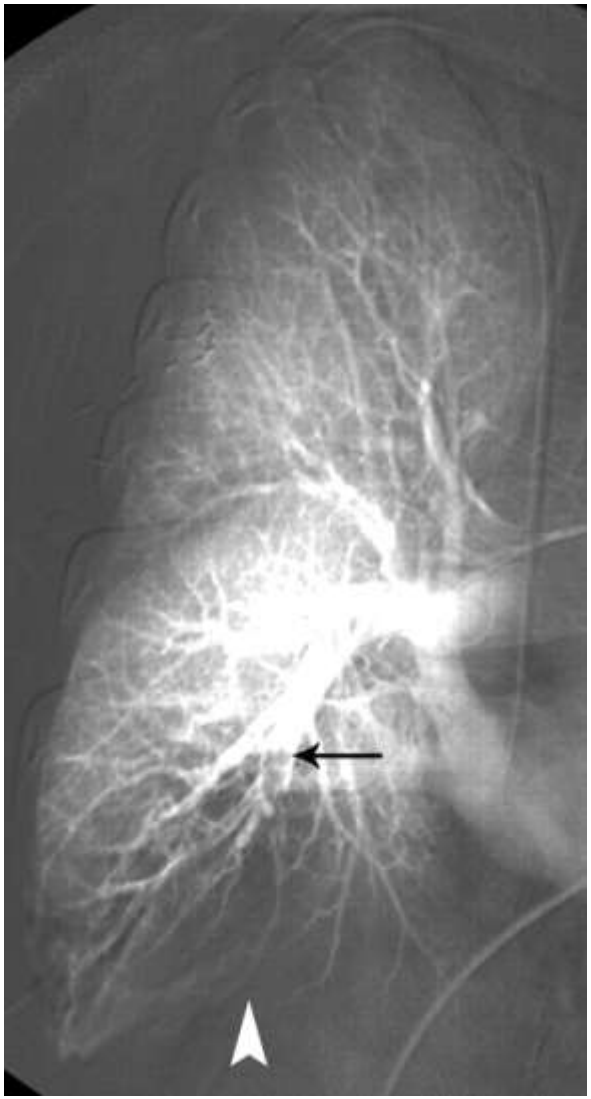

A.D.A.M.

VENSKI TROMBOEMBOLIZAM

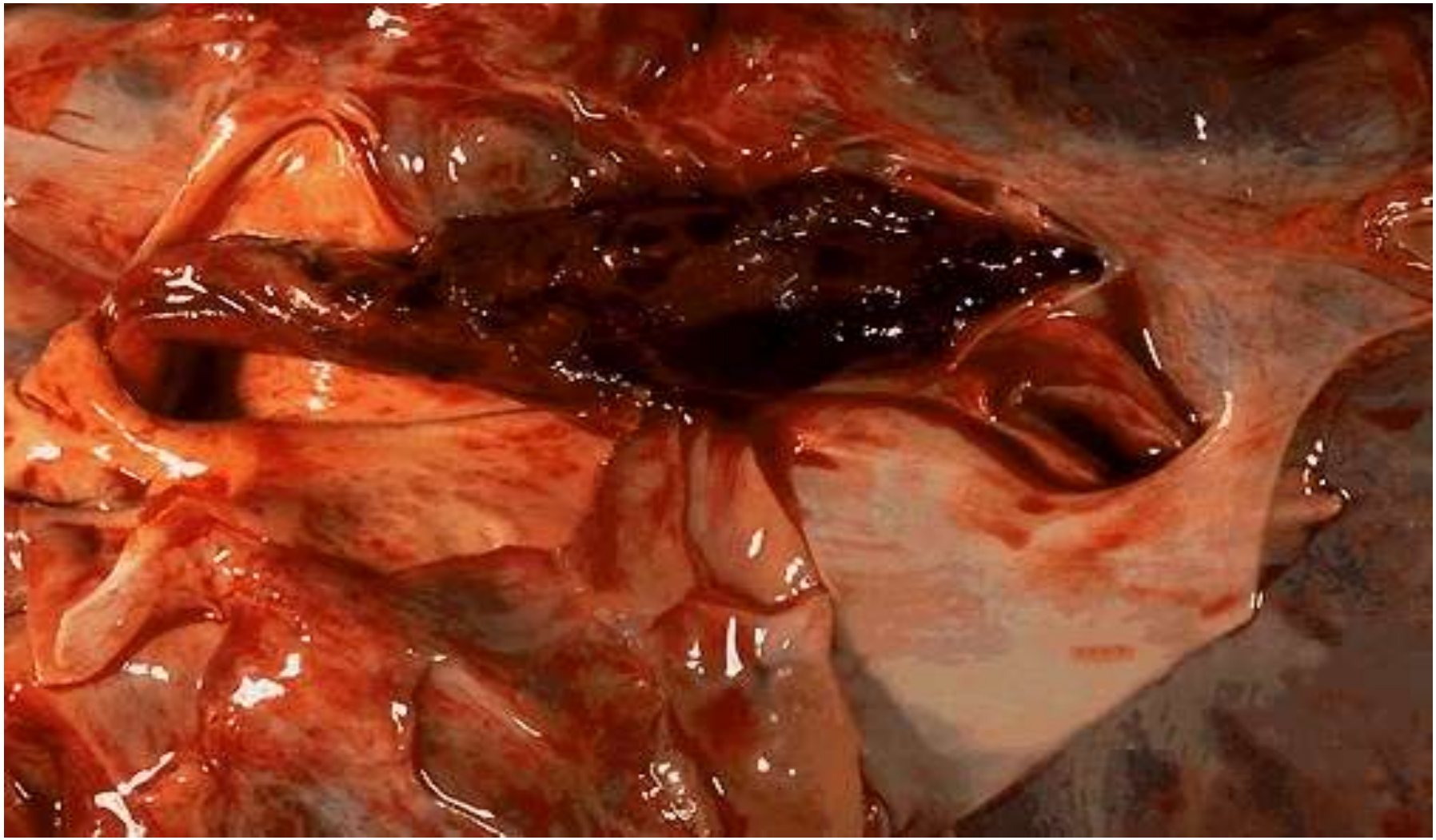


If fragments of a deep vein thrombosis break loose, they can be carried to the lungs, blocking blood flow. This is called a pulmonary embolism, and it can be fatal.

EMBOLIJA PLUĆA



EMBOLIJA PLUĆA



Check lista DVT/PE

- PRIJEM (URGENTNI CENTAR)
- Klinika: Wells skor
- Dijagnostika: Ultrazvuk-dopler alt CT, angiografija (izuzetno)/spiral CT, pulmonalna anigografija (izuzetno)
- Ispitivanja: EKG, UZ srca, gasne analize (samo kod PE)
- Analize: D-dimer, Hb, Tr, PT-INR, APTT, S-kreatinin
- Terapija: Fragmin (200 IU/kg), preklapanje sa Warfarinom (4, 4, 3, 2?), kompresiona čarapa klasa I

- AMBULANTA ZA TROMBOZE
- Analize: PT-INR dnevno APTT kod standardnog heparina (ne Fragmina); 4-i dan Hb, Tr
- Puna pisana informacija o Warfarinu, Warfarin pločica

- OPŠTA PRAKSA/ANTIKOAGULNTNA AMBULANTA
- Kontrola PT-INR-a (4 nedelje) kompresiona čarapa klasa II (6-12 meseci)

kompresiona čarapa klasa I

kompresiona čarapa klasa II


JAG BEHANDLAS
KONTINUERLIGT
MED WARAN
(WARFARINNATRIUM)
DETTA MEDEL
MINSKAR BLODETS
LEVRINGSFÖRMÅGA
WARAN

TROMBOFILIJA

Trombofilija je urodjena ili nasledna sklonost trombozama usled hiperkoagulabilnosti

Hypercoagulable State	Characteristic Sites of Thrombosis	Reference
Congenital		
Deficiency of protein C	Deep veins of legs	Rosenberg and Aird,[1] Greaves and Preston,[2] Nachman and Silverstein,[3] Macik and Ortel,[4] Thomas and Roberts,[5] De Stefano et al.,[6] Martinelli et al.[7]
Deficiency of protein S	Deep veins of legs	Rosenberg and Aird,[1] Greaves and Preston,[2] Nachman and Silverstein,[3] Macik and Ortel,[4] Thomas and Roberts,[5] De Stefano et al.,[6] Martinelli et al.[7]
Deficiency of antithrombin III		
Heterozygous	Deep veins of legs	Rosenberg and Aird,[1] Greaves and Preston,[2] Nachman and Silverstein,[3] Macik and Ortel,[4] Thomas and Roberts,[5] De Stefano et al.,[6] Martinelli et al.[7]
Homozygous for mutation of heparin-binding domain	Deep veins and arteries	Boyer et al.,[8] Finazzi et al.,[9] Chowdhury et al.,[10] Okajima et al.[11]
Presence of factor V Leiden	Deep veins of legs and brain, coronary arteries*	Martinelli et al.,[12] Price and Ridker,[13] Rosendaal et al.[14]*
Presence of prothrombin G20210A mutation	Deep veins of legs and brain, coronary and cerebral arteries†	Martinelli et al.,[12] Margaglione et al.,[15] Reuner et al.,[16] De Stefano et al.,[17] Arruda et al.,[18] Rosendaal et al.[19]
Acquired		
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Portal and hepatic veins	Dilawari et al.,[20] Hillmen et al.,[21] Socie et al.[22]
Myeloproliferative diseases	Portal and hepatic veins	Dilawari et al.[20]
Antiphospholipid-antibody syndrome	Arteries and veins	Asherson et al.,[23] Khamashta et al.,[24] Finazzi et al.[25]
Warfarin-induced skin necrosis	Subcutaneous microvessels	Comp et al.[26]
Thrombotic thrombocytopenic purpura	All microvessels, with the exception of those of the liver and lung	Ridolfi and Bell,[27] Asada et al.,[28] Ruggenenti and Remuzzi[29]

*Most studies have not confirmed an association between factor V Leiden and arterial disease. The risk of ischemic heart disease may be limited to young women who smoke.

†The association between the prothrombin G20210A mutation and arterial disease requires confirmation in additional studies.

NASLEDNE TROMBOFILIJE

APC REZISTENCIJA

FV Leiden (Arg506Gln), FV Cambridge (Arg306Thr), FV Hong Kong (Arg306Gly)

FV Leiden 20-40% DVT, 5-7% populacije, u Skandinaviji do 10% heterozigota

NEDOSTATAK PC

1% DVT, 1/200 - 1/300 u populaciji

Tip I – sniženje i antigena i aktivnosti

Tip II - normalan antigen, niska aktivnost (funkcionalna)

NEDOSTATAK PS

1% svih tromboza

Tip I – nizak totalni PS uz nizak slobodni PS i aktivnost

Tip II - normalan PS antigen uz nizak slobodni PS i aktivnost

Tip III – porast vezanog PS uz nizak slobodni

DEFICIJENCIJA TROMBOMODULINA?

NASLEDNE TROMBOFILIJE

NEDOSTATAK AT

5% svih trombotskih epizoda kod mlađih od 40 godina

1/2000 - 1/5000 u populaciji

Tip I – sniženje i antigena i aktivnosti

Tip II - normalan antigen, niska aktivnost (funkcionalna)

PROTROMBIN GEN MUTACIJA 20210

5-7% svih tromboza

1% opšte populacije

DISFIBRINOGENEMIJA

NEDOSTATAK FXII ?

HIPERHOMOCISTEINEMIJA ?

nasledna (MTHFR polimorfizam) ili stečena

10% tromboza ?

5% populacije

terapija folnom kiselinom

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

KOGA TESTIRATI

- Pacijenti mlađi od 50 godina sa prvom VTE
- Pacijenti stariji od 50 godina sa jasnim naslednim faktorom sa prvom VTE
- Bez obzira na godine kod ponovljene tromboze bez jasnog uzroka
- Rekurentni pobačaji

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

KADA TESTIRATI

- Po pravilu 4 nedelje nakon prestanka Warfarina
- Većinu analiza moguća i u toku akutne faze (akutna faza utiče na FVIII, ostali faktori?)
- Warfarin utiče na LA (LMWH takođe)
- PC, PS u odnosu na PT-INR?!

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

ŠTA TESTIRATI

- Kod poznatog poremećaja (nasledno) najpre taj parametar
- Trombofilija paket

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

RUTINSKI TESTOVI

- APC rezistencija (modifikovani aPTT test)
- PC funkcionalni test
- PS funkcionalni test (slobodni)
- AT funkcionalni test
- Lupus antikoagulans (LA)
- Antifosfolipidna antitela (APA)
- FVIII
- FV Leiden mutacija (G1691A)
- protrombin mutacija(G20210A)
- homocistein

POTVRDNI TESTOVI

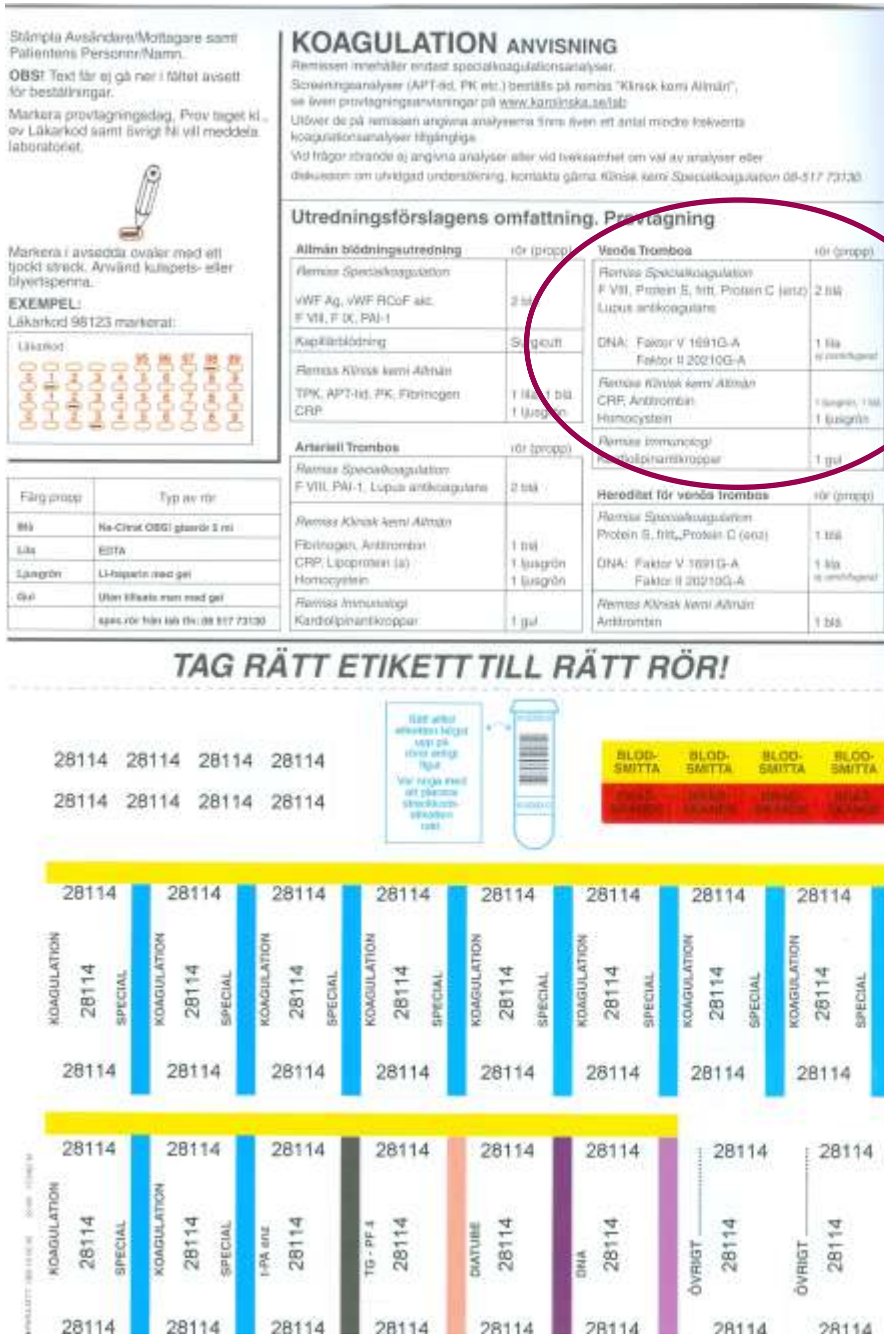
- PC antigen
- PS antigen
- AT antigen

DODATNI TESTOVI

- plazminogen aktivnost i antigen
- t-PA
- HCII
- disfibrinogenemija (TT)
- FXII

DOPUNSKI TESTOVI

- TM i MTHFR polimorfizam



Stämpla Avsändare/Mottagare samt Patientens Personnr/Namn.

OBS! Text får ej gå ner i fältet avsett för beställningar.

Markera provtagningsdag, Prov taget kl., ev Läkarkod samt övrigt Ni vill meddela laboratoriet.

Markera i avsedda ovaler med ett tjockt streck. Använd kulspets- eller blyertspenna.

EXEMPEL:
Läkarkod 98123 markerat:

Läkarkod

Färg propp	Typ av rör
Blå	Na-Citrat OBS! glasrör 5 ml
Lila	EDTA
Ljusgrön	Li-heparin med gel
Gul	Utan tillsats men med gel
	spec.rör från lab tfn: 08 517 73130

KOAGULATION ANVISNING

Remissen innehåller endast specialkoagulationsanalyser.

Screeningsanalyser (APT-tid, PK etc.) beställs på remiss "Klinisk kemi Allmän", se även provtagningsanvisningar på www.karolinska.se/lab

Utöver de på remissen angivna analyserna finns även ett antal mindre frekventa koagulationsanalyser tillgängliga.

Vid frågor rörande ej angivna analyser eller vid tveksamhet om val av analyser eller diskussion om utvidgad undersökning, kontakta gärna Klinisk kemi *Specialkoagulation 08-517 73130*

Utredningsförslagens omfattning. Provtagning

Allmän blödningsutredning	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
vWF Ag, vWF RCoF akt. F VIII, F IX, PAI-1	2 blå
Kapillärblödning	Surgicutt
Remiss Klinisk kemi Allmän	
TPK, APT-tid, PK, Fibrinogen CRP	1 lila, 1 blå 1 ljusgrön

Arteriell Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
F VIII, PAI-1, Lupus antikoagulans	2 blå
Remiss Klinisk kemi Allmän	
Fibrinogen, Antitrombin	1 blå
CRP, Lipoprotein (a)	1 ljusgrön
Homocystein	1 ljusgrön
Remiss Immunologi	
Kardiolipinantikroppar	1 gul

Venös Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
F VIII, Protein S, fritt, Protein C (enz) Lupus antikoagulans	2 blå
DNA: Faktor V 1691G-A Faktor II 20210G-A	1 lila ej centrifugerat
Remiss Klinisk kemi Allmän	
CRP, Antitrombin	1 ljusgrön, 1 blå
Homocystein	1 ljusgrön
Remiss Immunologi	
Kardiolipinantikroppar	1 gul

Hereditet för venös trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
Protein S, fritt, Protein C (enz)	1 blå
DNA: Faktor V 1691G-A Faktor II 20210G-A	1 lila ej centrifugerat
Remiss Klinisk kemi Allmän	
Antitrombin	1 blå

TAG RÄTT ETIKETT TILL RÄTT RÖR!

Venös Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation F VIII, Protein S, fritt, Protein C (enz) Lupus antikoagulans	2 blå
DNA: Faktor V 1691G-A Faktor II 20210G-A	1 lila *ej centrifugerat*
Remiss Klinisk kemi Allmän CRP, Antitrombin	1 ljusgrön, 1 blå
Homocystein	1 ljusgrön
Remiss Immunologi Kardiolipinantikroppar	1 gul

Stämpla Avsändare/Mottagare samt Patientens Personnr/Namn.

OBS! Text får ej gå ner i fältet avsett för beställningar.

Markera provtagningsdag. Prov taget kl.. ev Läkarkod samt övrigt Ni vill meddela laboratoriet.

Markera i avsedda ovaler med ett tjockt streck. Använd kulspets- eller tryertspenna.

EXEMPEL:

Läkarkod 98123 markerat:

Färg propp	Typ av rör
Blå	Na-Citrat OBS! glasrör 3 ml
Lila	EDTA
Ljusgrön	Li-heparin med gel
Gul	Utan tillsats rven med gel
	spec.rör från lab tfn: 08 517 73130

KOAGULATION ANVISNING

Remissen innehåller endast specialkoagulationsanalyser.

Screeningsanalyser (APT-tid, PK etc.) beställs på remiss "Klinisk kemi Allmän", se även provtagningsanvisningar på www.karolinska.se/lab

Utöver de på remissen angivna analyserna finns även ett antal mindre frekventa koagulationsanalyser tillgängliga.

Vid frågor rörande ej angivna analyser eller vid tveksamhet om val av analyser eller diskussion om utvidgad undersökning, kontakta gärna Klinisk kemi Specialkoagulation 08-517 73130

Utredningsförslagens omfattning. Provtagning

Allmän blödningsutredning	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
vWF Ag, vWF RCoF akt. F VIII, F IX, PAI-1	2 blå
Kapillärblödning	Surgicutt
Remiss Klinisk kemi Allmän	
TPK, APT-tid, PK, Fibrinogen	1 lila, 1 blå
CRP	1 ljusgrön

Arteriell Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
F VIII, PAI-1, Lupus antikoagulans	2 blå
Remiss Klinisk kemi Allmän	
Fibrinogen, Antitrombin	1 blå
CRP, Lipoprotein (a)	1 ljusgrön
Homocystein	1 ljusgrön
Remiss Immunologi	
Kardiolipinantikroppar	1 gul

Venös Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
F VIII, Protein S, frit, Protein C (enz)	2 blå
Lupus antikoagulans	
DNA: Faktor V 1691G-A	1 lila
Faktor II 20210G-A	
Remiss Klinisk kemi Allmän	
CRP, Antitrombin	1 blå, 1 lila
Homocystein	1 ljusgrön
Remiss Immunologi	
Kardiolipinantikroppar	1 gul

Ärftlighet för venös trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation	
Protein S, frit, Protein C (enz)	1 blå
DNA: Faktor V 1691G-A	1 lila
Faktor II 20210G-A	
Remiss Klinisk kemi Allmän	
Antitrombin	1 blå

TAG RÄTT ETIKETT TILL RÄTT RÖR!

Hereditet för venös trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation Protein S, fritt, Protein C (enz)	1 blå
DNA: Faktor V 1691G-A Faktor II 20210G-A	1 lila *ej centrifugerat*
Remiss Klinisk kemi Allmän Antitrombin	1 blå


KOAGULATION ANVISNING
Utredningsförslagens omfattning. Provtagning
TAG RÄTT ETIKETT TILL RÄTT RÖR!
28114
KOAGULATION
SPECIAL
BLOD-SMITTA
ÖVRIGT
DNA
DIATUBE
TG - PF 4
t-PA enz

Arteriell Trombos	rör (propp)
Remiss Specialkoagulation F VIII, PAI-1, Lupus antikoagulans	 2 blå
Remiss Klinisk kemi Allmän Fibrinogen, Antitrombin CRP, Lipoprotein (a) Homocystein	 1 blå 1 ljusgrön 1 ljusgrön
Remiss Immunologi Kardiolipinantikroppar	 1 gul

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

Trombofilija	Opšta prevalenca (%)	Prevalenca kod DVT/PE (%)	Porast rizika (puta)	Rizik od recidiva	Testiranje za vreme warfarina
AT	0,02	0,8	10-20	+++	da
PS	0,1	1	5-10	++	ne
PC	0,2	1	5-10	++	ne
FVL homozigot	0,1	3-4	60-70	+++	da
FVL heterozigot	5-7	20-25	3-5	+	da
PTM homozigot	0,01	-	-	verovatno povišen	da
PTM heterozigot	2	6-7	3-5	+	da
Hiperhomocisteinemija	5	10-15	3	+	da
LA	1	10	10	++	da*
APA	2	10	5	++	da
FVIII > 2,3 kIU/L	-	20	5-6	++	da* inflamacija

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

ANTITROMBIN - AT (kromogena metoda) (akutna)

Lako snižen AT. Kod urođenog (naslednog) nedostatka nivo je normalno značajno snižen.

Stečen nedostatak se može videti kod tretmana heparinom, DIK-a, oštećenja jetre, maligniteta, nefrotskog sinroma.

Snižen AT koji može odgovarati urođenom (naslednom) nedostatku.

Potvrđen nedostatak (ponovljeno testiranje ili porodično ispitivanje) je udružen sa povećanim rizikom od tromboze.

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

PROTEIN C - PC (kromogena metoda, antigen ELISA)

PROTEIN S - PS (lateks aglutinacija, antigen ELISA)

Normalan PC, uz snižen slobodni PS. Može se videti kod trudnoće ili terapije estrogenima. Eventualni urođeni (nasledni) nedostatak se ne može utvrditi.

Sniženi PC i PS se mogu videti kod smanjene sinteze u jetri, DIK-a, nedostatka vitamina K, OAT. Za korektno određivanje nedostatka PC ili PS neophodno je da se prekine terapija OAT najmanje dve nedelje pre testiranja.

Snižen PC/PS koji može odgovarati urođenom (naslednom) nedostatku. Potvrđen nedostatak (ponovljeno testiranje ili porodično ispitivanje) je udružen sa povećanim rizikom od tromboze.

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

LUPUS ANTIKOAGULANS-LA/ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA-APA

LA (duplocentirfugirana plazma)

DRVVT i senzitivni aPTT (silika)

Jedan pozitivan - potvrda u okviru šest nedelja

APA (ELISA)

Antikardiolipinska i anti beta- 2 glikoprotein 1 antitela

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

LUPUS ANTIKOAGULANS - LA

LA nije otkriven rutinskom metodom (dRVVT). aPTT je produžen što može da ukaže na prisustvo LA koji se može dokazati aPTT-om ali ne dRVVT.

LA nije otkriven rutinskom metodom (dRVVT). aPTT je produžen. Povišena aktivnost anti-Xa koja ukazuje da je pacijent tretiran heparinom/LMWH tivnost što može biti objašnjenje za produžen aPTT.

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

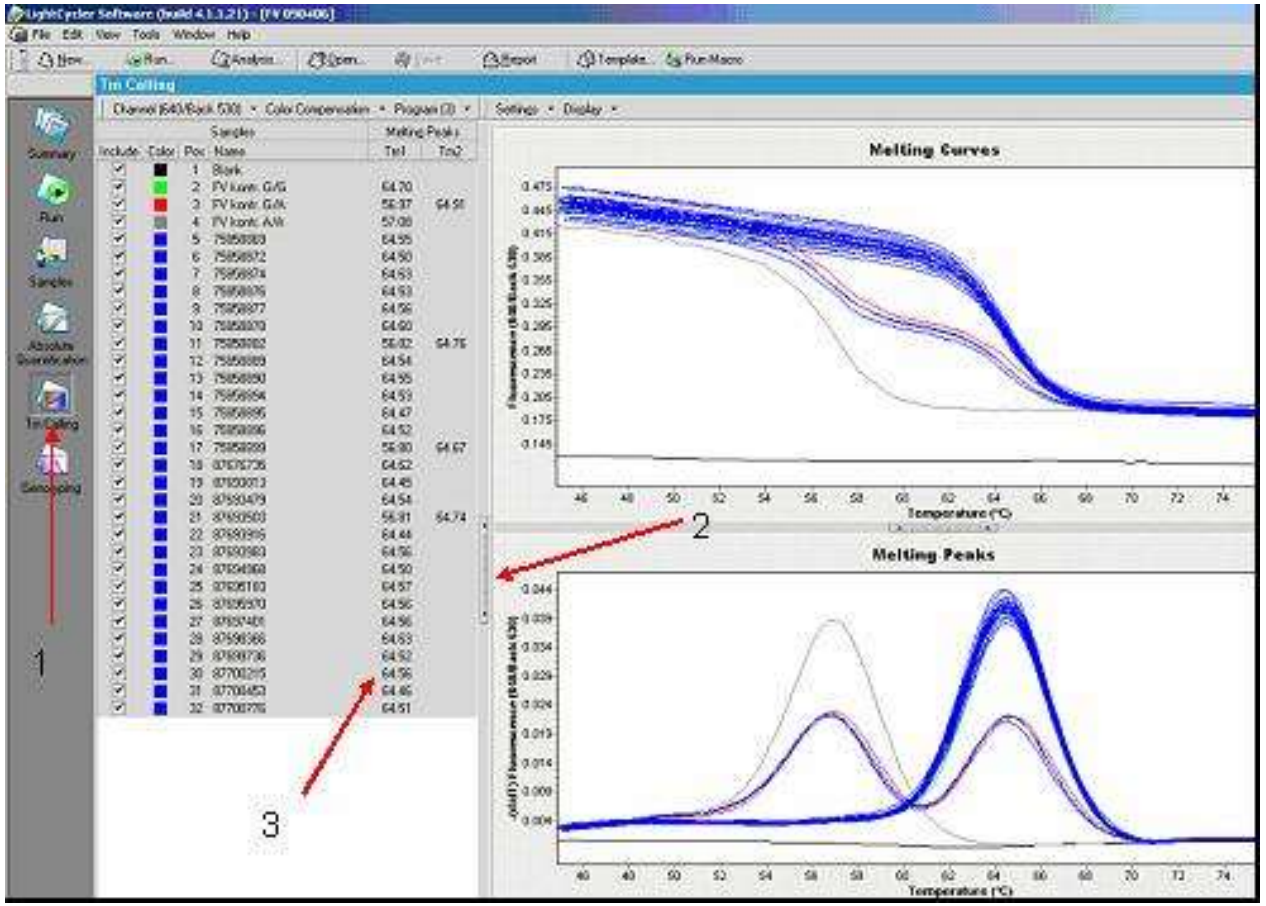
LUPUS ANTIKOAGULANS - LA

LA prisutan. OBS - usled OAT (PK-INR>1,8) mogući lažno pozitivni rezultati.

Prisustvo LA je udruženo sa povećanim rizikom od tromboza kako arterijskih tako i venskih. LA može biti prisutan kod autoimunih bolesti, maligniteta i udružen sa infekcijama.

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

PCR – Light cycler FVL/PTM



LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

Faktor VIII (FVIII)

Povišen nivo FVIII može biti prisutan u trudnoći ili usled inflamacije. Kod visokih vrednosti (>2,3) je povećan rizik od tromboza).

LABORATORIJSKA DIJAGNOZA TROMBOFILIJA

ARTERIJSKE TROMBOZE - PAI-1/Lp(a)

Lako do umereno povišen nivo PAI-1 (16-30). U kombinaciji sa drugim fakorima rizika (lipidi, gojaznost) može biti faktor rizika za kardiovaskularne bolesti.

Jako povišen nivo PAI-1 (>30), ukazuje na snižen fibrinolitički kapacitet i od značaja je za trombozu. (PAI-1 je protein akutne faze i povičen je kod zapaljenja).

Povišen nivo PAI-1 javlja se udružen sa poremećajem lipida, gojaznošću i smanjenom fizičkom aktivnošću (metabolički sindrom).

Povišen nivo Lp(a) iznad 0,3 g/L je udružen sa 2-3 puta većim rizikom od kardio- i cerebro-vaskularnih oboljenja.

ANTIKOAGULATNI LEKOVI

- HEPARIN
- LMWH
- DIREKTNI TROMBIN INHIBITORI
- DIREKTNI XA INHIBITORI
- PENTASAHARIDI
- ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA (WARFARIN)

Nepoznat/neotkriven uzrok

	Dužina terapije
Prva distalna DVT (ispod v poplitea-e) privremen faktor rizika	6 nedelja
Prva distalna DVT nepoznat/stalan faktor rizika proksimalna prva embolija pluća	6 meseci
Ako je povećan rizik od krvarenja	3 meseca
Prva DVT/PE životno ugrožavajuća	12 meseci
Prva DVT/PE aktivni kancer	Do izlečenja kancera
Druga DVT kontralateralna	Kao prva
Druga DVT Ipsilateralna PE	>12 meseci
Tri ili više	Do daljnjeg

Tromboza i trombofilije

	Dužina terapije
AT	Do daljnjeg
Homozigoti[1]	Do daljnjeg
Dvostruki heterozigoti	Do daljnjeg
Životno ugrožavajuća uz deficit	Do daljnjeg
PC ili PS	>12 meseci
LA/AKA	Više godina[2]
FVIII >2,3 IE/mL	>6 meseci
Hiperhomocisteinemija[3]	Kao bez trombofilije
FVL/PTM heterozigot	Kao bez trombofilije

[1]Mogući izuzetak PTM
[2] Dva uzastopna negativna nalaza – razlog za prekid
[3] Vitamin B

GLOBALNI HEMOSTATSKI METODI

…capable of assessing hemostatic potential, and predicting clinical outcomes: bleeding or thrombosis

- "Ideally the clinician requires a single laboratory test that correlates with the overall risk of a patient. This test is currently not available….

- "One can perhaps envisage that as we have simple global tests of hypocoagulability such as the PT and APTT, it may soon become possible to measure multi-factorial thrombophilia without resorting to the multiple tests currently necessary."

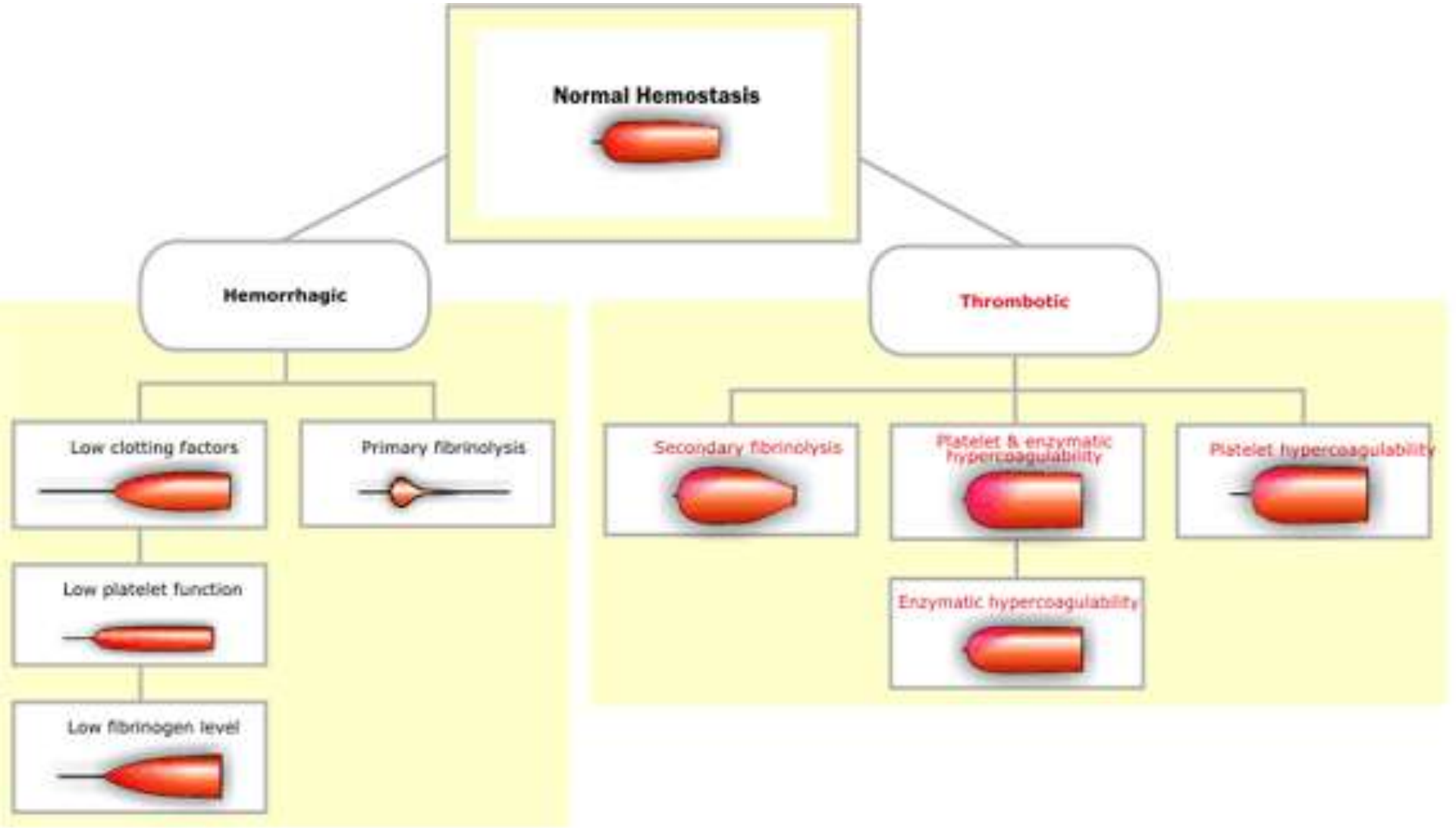
(Mannucci, PM. Thromb. Haemost. 2002)

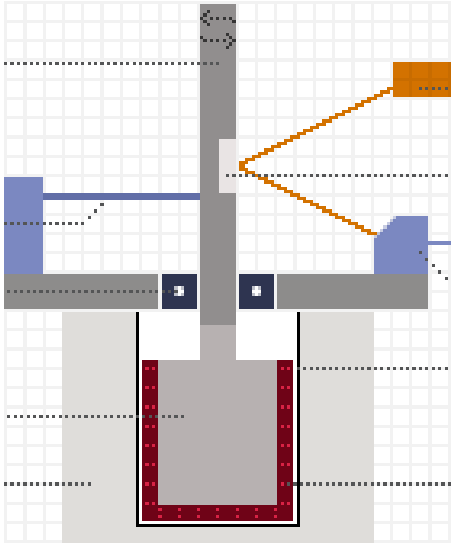
Modifikovani APTT - ”transmitance waveform” (TW)

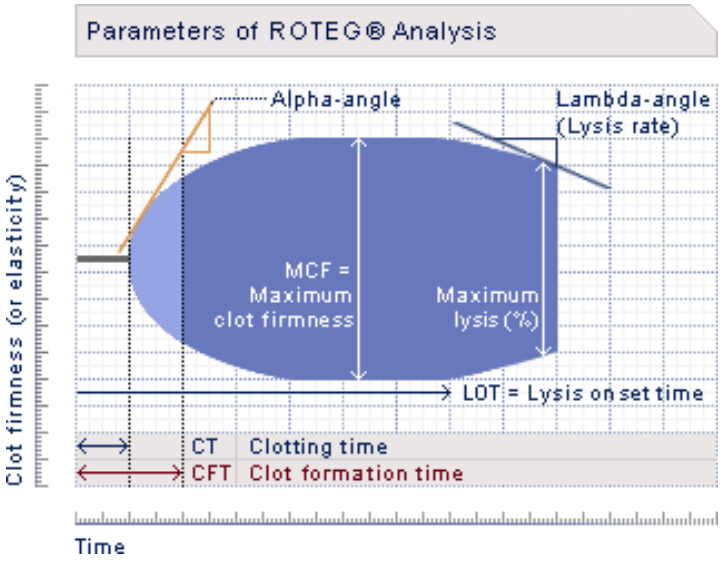
Endogeni trombin potencijal (ETP)

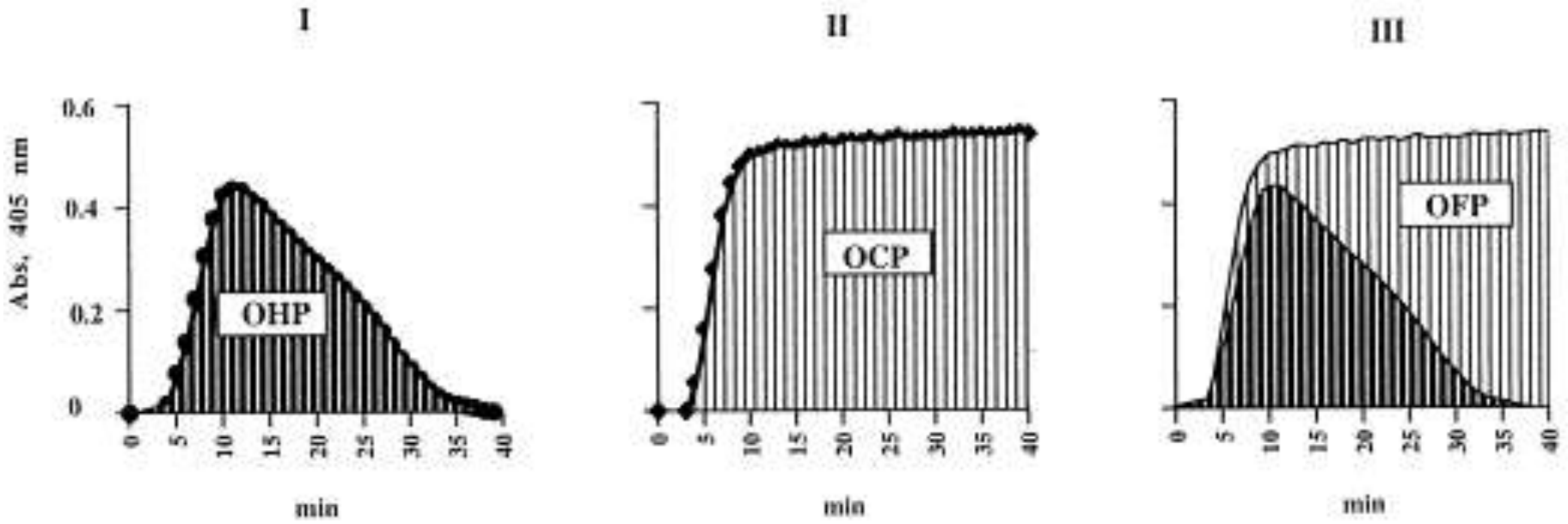
Tromboelastografija (TEG)/ROTEG

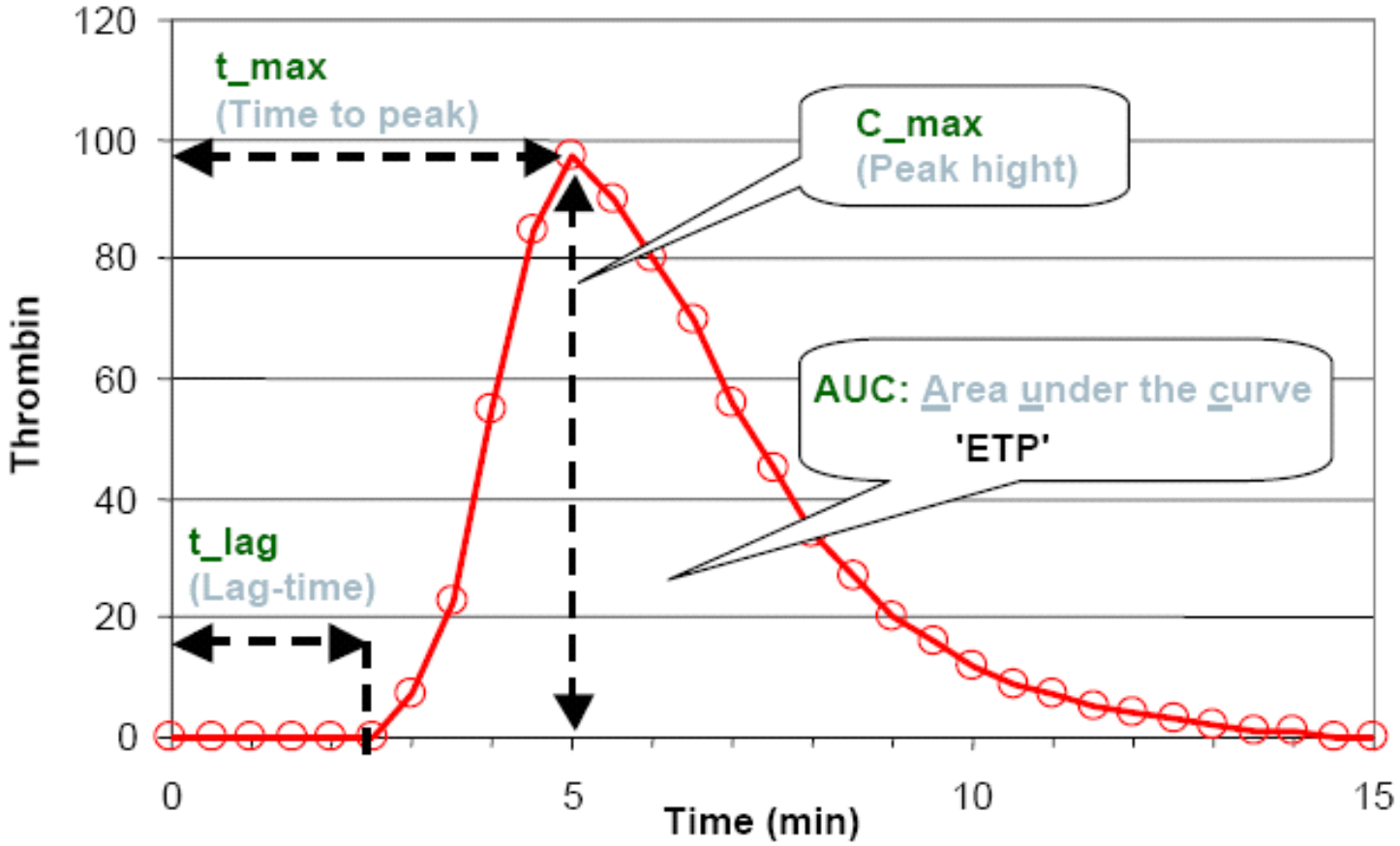
Ukupni hemostatski potencijal (OHP)


Normal Hemostasis
Hemorrhagic
Thrombotic
Low clotting factors
Primary fibrinolysis
Low platelet function
Low fibrinogen level
Secondary fibrinolysis
Platelet & enzymatic hypercoagulability
Platelet hypercoagulability
Enzymatic hypercoagulability




Parameters of ROTEG® Analysis
Alpha-angle
Lambda-angle
(Lysis rate)
MCF =
Maximum
clot firmness
Maximum
lysis (%)
LOT = Lysis onset time
CT Clotting time
CFT Clot formation time
Clot firmness (or elasticity)
Time


I
II
III
Abs, 405 nm
0.6
0.4
0.2
0
OHP
OCP
OFP
0
5
10
15
20
25
30
35
40
min



Lawrie A, Béguin S, Hemker H C, Henckel T, Samama M, Woodhams B, Gray E. (2005)
The Thrombin Generation Test (TGT); On behalf of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee (SSC) Working Group on Thrombin Generation Tests. www.blood.com, 2005.

UMESTO ZAKLJUČAKA

- Izbor pacijenata, testova i vremena testiranja
- Centralizovana dijagnostika
- Interna i eksterna kontrola
- Tumačenje rezultata
- Značaj za pacijenta i rodbinu

MESSAGE TO TAKE HOME

Uvek imati na umu zašto testiramo

Laboratorija je samo pomoć ne osnova dijagnoze

DIJAGNOSTIKA TROMBOFILIJA NIJE AKUTNA DIJAGNOSTIKA

Akutni testovi u hemostazi su:

PT, aPTT, Fibrinogen, AT, FVIII, D-dimer