

Što danas treba znati o procesu koagulacije?

What We Need to Know About the Coagulation Process Today

DÉSIRÉE COEN HERAK

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb i Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

SAŽETAK ____ Stanični je model zgrušavanja krvi značajno unaprijedio spoznaje do početka 21. stoljeća i označio prekretnicu u razumijevanju hemostatskog odgovora organizma nakon oštećenja stijenke krvne žile te ujedno bolje objasnio fiziološku hemostazu *in vivo*. Nove su spoznaje o patogenezi tromboze ukazale kako se mehanizmi fiziološkoga hemostatskog odgovora i tromboze međusobno razlikuju pa ih je potrebno zasebno promatrati unatoč zajedničkoj poveznici – stvaranja trombina i nastajanja fibrinskog ugruška. Stoga se pojednostavljeno tromboza može definirati kao patološki proces koji predstavlja odstupanje od fiziološkoga hemostatskog odgovora kod kojeg isključivo ozljeda krvne žile aktivira sustav zgrušavanja, s ciljem zaustavljanja krvarenja nastajanjem hemostatskog ugruška. Istraživanja provedena u posljednjih 15-ak godina ukazala su kako osim aktivacije posredstvom tkivnoga faktora (TF) kao početnog mehanizma, aktivacija kontaktnog sustava predstavlja dodatni mehanizam koji je u trombozi odgovoran za stvaranje trombina i fibrina. Pritom se faktor zgrušavanja XI nametnuo kao središnji faktor u amplifikacijskoj fazi zgrušavanja u trombozi s obzirom na to kako povezuje oba aktivacijska mehanizma zgrušavanja te se pokazao nužnim faktorom za održavanje prokoagulacijskog signala i rast tromba. Sukladno novim spoznajama, hemostatski mehanizmi uključeni u patogenezi tromboze još su složeniji od fiziološke hemostaze te je dokazana dinamična i multifunkcionalna priroda aktivacijskih putova zgrušavanja u kojima se mehanizmi međusobno isprepliću. Naposljetku, to je dovelo do razvoja novih terapijskih pristupa i nove generacije antikoagulantnih lijekova čija se primjena u liječenju tromboze tek očekuje u narednim godinama.

KLJUČNE RIJEČI: hemostaza, tromboza, stanični model zgrušavanja, put tkivnog faktora, put kontaktnog sustava

SUMMARY ____ The cell-based coagulation model has significantly enhanced previous knowledge up to the beginning of the 21st century and became a defining moment in the understanding of the hemostatic response of the organism after damage to the blood vessel wall, thus providing a better explanation of physiological hemostasis *in vivo*. New insights into the pathogenesis of thrombosis have shown that the mechanisms of physiological hemostatic response and thrombosis mutually differ, and as such need to be observed separately despite their shared elements – thrombin production and fibrin clot formation. Simply put, thrombosis can be defined as a pathological process characterized by a deviation from the physiological hemostatic response, in which only blood vessel injury can activate the clotting system, with the aim of stopping bleeding by the formation of a hemostatic clot. Research conducted over the past 15 years has shown that along with activation of tissue factor (TF) as the initial mechanism, activation of the contact system is an additional mechanism responsible for the formation of thrombin and fibrin in thrombosis. Coagulation factor XI becomes a central factor in the amplification phase of coagulation in thrombosis, given that it connects both activation mechanisms of coagulation, and has proven to be a necessary factor for maintaining the pro-coagulation signal and thrombus growth. Consistent with new findings, hemostatic mechanisms involved in the pathogenesis of thrombosis are even more complex than physiological hemostasis, whereby the dynamics and multifunctionality of the coagulation activation pathways in which the mechanisms are intertwined have been proven. Ultimately, this led to the development of new therapeutic approaches and a new generation of anticoagulant drugs whose application in the treatment of thrombosis is foreseeable in the upcoming years.

KEY WORDS: hemostasis, thrombosis, cell-based coagulation model, tissue factor pathway, contact pathway

UVOD

Hemostaza je obrambeni mehanizam ljudskog organizma kojim se krv održava u tekućem stanju, a kontroliranim sprječavanjem prekomjernoga gubitka krvi iz intravaskularnog prostora organizam neprekidno štiti od krvarenja. Predstavlja složeni biološki proces kontroliranog slijeda međusobno povezanih reakcija koje sudjeluju u zaustavljanju krvarenja nakon ozljede krvne žile.

Spoznaje o mehanizmima djelovanja hemostatskog (koa-

gulacijskog) sustava uvelike su se mijenjale tijekom godina. Stanični model, prvi put opisan 2001., označio je prekretnicu u razumijevanju hemostatskog odgovora organizma nakon oštećenja stijenke krvne žile. Značajno je unaprijedio dotadašnje spoznaje o tradicionalnome koagulacijskom kaskadnom modelu zgrušavanja stavljajući naglasak na važnost i doprinos stanica u regulaciji nastajanja trombina i u konačnici fibrinskog ugruška te je samim time bolje objasnio fiziološku hemostazu *in vivo* (1, 2).

Fiziološki hemostatski odgovor

Fiziološki se hemostatski odgovor prema staničnom modelu odvija lokalizirano na odgovarajućim staničnim površinama u tri međusobno povezana procesa koji se nazivaju početna, amplifikacijska i propagacijska faza zgrušavanja krvi (1).

Početna faza zgrušavanja započinje oštećenjem endotelne barijere krvne žile, što omogućava izravan kontakt ekstravaskularnoga tkivnog faktora (TF) s plazmatskim FVIIa koji predstavlja 1 – 2 % ukupnog FVII. Za razliku od ostalih, FVII je jedini koagulacijski faktor koji se u cirkulaciji nalazi u aktivnom obliku (3). Stanični receptor za plazmatski FVII/FVIIa je integralni membranski protein TF koji je konstitutivno izražen samo na ekstravaskularnim staničnim površinama. Posebice je zastupljen na adventicijskim stanicama kao, primjerice, adventicijskim fibroblastima, koji okružuju sve krvne žile veće od kapilara, na pericitima i stanicama glatkih mišića te na keratinocitima u koži (3 – 5). Nastajanje kompleksa TF-FVIIa odvija se na staničnoj površini stanice koja nosi TF (TF-stanice). Nastali aktivni enzimski kompleks TF-aza aktivira FVII kako bi se omogućilo dodatno nastajanje TF-aze potrebno za aktiviranje male količine FIX i FX u aktivne serinske proteaze FIXa i FXa. Unatoč tome što je reakcija spora, FXa može izravno aktivirati FV te se FXa nastao djelovanjem TF-aze veže sa svojim kofaktorom, aktiviranim FV (FVa) u protrombinazni kompleks (Xa-Va) na površini TF-stanice, te proteolitički cijepa protrombin u trombin (3). Djelovanjem protrombinaze na TF-stanici nastaje vrlo mala količina trombina i predstavlja manje od 5 % ukupne količine trombina koji nastaje u procesu zgrušavanja.

Trombin nastao u početnoj fazi zgrušavanja pokreće **amplifikacijsku fazu zgrušavanja** te se kao najsnažniji fiziološki agonist trombocita veže na tri specifična receptora smještena na površini trombocita: glikoprotein (GP) Iba i dva transmembranska receptora iz superobitelji proteazom aktiviranih receptora (engl. *protease-activated receptors*, PARs) vezanih na protein G, PAR1 i PAR4. Vežanje trombina dovodi do dramatičnih promjena koje rezultiraju promjenom oblika trombocita, izlučivanjem hemostatski aktivnih tvari iz trombocitnih granula čime se dodatno pojačava signal i premještanjem negativno nabijenih fosfolipida (prije svega fosfatidilserina) iz unutarnjeg u vanjski dvosloj trombocitne membrane, kao preduvjeta za stvaranje prokoagulacijske površine nužne za vezanje aktiviranih faktora na površinu trombocita (6). Osim toga, trombin nastao u početnoj fazi zgrušavanja aktivira receptor GP IIb/IIIa, omogućuje sljepljivanje (agregaciju) trombocita posredstvom fibrinogena, aktivira FXI i FV na trombocitnoj površini te odvaja von Willebrandov faktor (VWF) iz kompleksa VWF-FVIII i aktivira FVIII u FVIIIa. Visokoafi-

nitetnim vezanjem aktiviranih kofaktora zgrušavanja FVa i FVIIIa te faktora zgrušavanja FXIa na površinu aktiviranih trombocita stvoreni su preduvjeti za nastavak procesa zgrušavanja i započinjanje propagacijske faze zgrušavanja (2, 3, 7).

Propagacijska faza zgrušavanja odvija se isključivo na aktiviranim trombocitima. U prvom se koraku FIXa koji je nastao djelovanjem kompleksa TF-aze u početnoj fazi zgrušavanja, ali i proteolitičkim cijepanjem FIX od strane prethodno aktiviranog FXI u amplifikacijskoj fazi, veže na trombocitnu membranu. Vezani FIXa tvori zajedno s FVIIIa tenazni enzimski kompleks (FIXa-FVIIIa). Tenazni kompleks aktivira FX 10^5 – 10^6 puta brže nego FIXa, ali i 50 – 100 puta brže od TF-aze, čime je omogućeno nastajanje fiziološki značajnih koncentracija FXa na aktiviranoj trombocitnoj membrani. Tako se nastali FXa u propagacijskoj fazi, koji ujedno predstavlja više od 90 % ukupno stvorenog FXa, brzo veže s FVa u protrombinazni kompleks. Djelovanjem protrombinaze na protrombin nastaje dostatna koncentracija trombina potrebna za proteolitičko cijepanje fibrinogena u fibrin. Pritom prvo trombin iz fibrinogena odcjepljuje fibrinopeptide A i B te aktivira FXIII u aktivnu transglutaminazu što omogućuje polimerizaciju fibrinskih vlakana i učvršćivanje fibrinskog ugruška (3, 4).

S obzirom na to kako je trombin ključni enzim koji pojačava prokoagulacijski signal, potrebni su protutežni antikoagulacijski mehanizmi kako bi se spriječilo njegovo nekontrolirano djelovanje i prekomjerno odlaganje fibrina (tablica 1.) (8).

Prirodni inhibitori sustava zgrušavanja

Nužna je stroga regulacija svake pojedine faze zgrušavanja prirodnim inhibitorima sustava zgrušavanja koje čine inhibitor puta TF-a (TFPI), antitrombin (AT), protein C (PC) i protein S (PS) koji osiguravaju lokalizirano zgrušavanje samo na mjestu oštećenja krvne žile (9, 10). Regulacijski mehanizam početne faze zgrušavanja počiva na inhibiciji FXa djelovanjem TFPI i AT u cirkulaciji, čime se lokalizira hemostatska aktivnost na TF-stanicama (3).

Endotelne stanice i trombociti otpuštaju glikoprotein TFPI koji je slabi inhibitor kompleksa TF-FVIIa. Kako je za njegovo potpuno inhibicijsko djelovanje potreban FXa, TFPI se može opisati kao inhibitor TF-aze ovisan o FXa. TFPI osim toga inhibira i stvaranje trombina u ranoj fazi djelovanjem na protrombinazu sastavljenu od kompleksa (FXa-Va) na TF-stanici (11).

AT je najvažniji prirodni inhibitor serinskih proteaza jer osim trombina inhibira i FIXa, FXa, FXIa i kompleks TF-FVIIa. PC je vitamin K ovisni inhibitor aktiviranih kofaktora zgrušavanja FVa i FVIIIa koji se aktivira djelovanjem kompleksa trombina s trombomodulinom, dok je PS kofaktor inaktivacije FVa i FVIIIa djelovanjem aktiviranog PC (3).

TABLICA 1. Zbirni prikaz osobitosti fiziološke hemostaze prema staničnom modelu zgrušavanja krvi

FAZA PROCESA ZGRUŠAVANJA	STANICE KOJE SUDJELUJU U PROCESU	ENZIMSKI KOMPLEKSI / MEDIJATORI	UČINCI	PRIRODNI INHIBITOR ZGRUŠAVANJA
Početna faza	stanice koje nose tkivni faktor (TF-stanice)	kompleks tkivnog faktora i faktora VIIa (TF-FVIIa, TF-aza)	nastajanje male količine aktiviranih faktora IX i X (FIXa i FXa) i trombina	inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI) antitrombin (AT)
Amplifikacijska faza	neaktivirani trombociti	trombin	aktivacija trombocita uz aktivaciju glikoproteinskih receptora IIb/IIIa, otpuštanje von Willebrandovog faktora iz kompleksa s FVIII, aktivacija faktora V, VIII i XI na površini trombocita	antitrombin (AT) protein C (PC) protein S (PS)
Propagacijska faza	aktivirani trombociti	kompleks faktora IXa i VIIIa (FIXa-FVIIIa, tenazni kompleks)	nastajanje FXa i velike količine trombina, povezivanje aktiviranih trombocita nakon aktiviranja glikoproteinskih receptora IIb/IIIa posredstvom fibrinogena, pretvorba fibrinogena u fibrin	antitrombin (AT) protein C (PC) protein S (PS)
		kompleks faktora Xa i Va (FXa-FVa, protrombinazni kompleks)		

Prilagođeno prema ref. 8.

Hemostatski mehanizmi u trombozi (patološka tromboza)

Ako proces aktivacije sustava zgrušavanja započne unutar intaktne krvne žile, to dovodi do neželjenog zgrušavanja i nastajanja ugruška (tromba) koji onemogućava normalni krvni protok, što u konačnici može rezultirati hipoksijom i oštećenjem organa (12). Stoga se pojednostavljeno tromboza može definirati kao patološki proces koji predstavlja odstupanje od fiziološkoga hemostatskog odgovora kod kojeg isključivo ozljeda krvne žile aktivira sustav zgrušavanja, s ciljem zaustavljanja krvarenja nastajanjem hemostatskog ugruška.

Nove su spoznaje o patogenezi tromboze ukazale kako se mehanizmi fiziološkoga hemostatskog odgovora i tromboze međusobno razlikuju (slika 1.) i potrebno ih je zasebno promatrati unatoč zajedničkoj poveznici – stvaranja trombina i nastajanja fibrinskog ugruška (13). Shodno tome su i istraživanja provedena u posljednjem desetljeću bila usmjerena prema novim mehanizmima koji mogu biti uključeni u patogenezu tromboze.

Aktivacija putem intravaskularnog TF-a

Kako u fiziološkoj hemostazi tako i u trombozi, TF je nužan za početno stvaranje trombina, ali se izvor TF-a razlikuje. Načelno, uobičajeni početni mehanizam aktivacije sustava zgrušavanja u trombozi je niska koncentracija TF-a koji biva izložen na mjestu rupture aterosklerotskog plaka ili na aktiviranim monocitima ili mikročesticama koje su priljubljene uz endotelne stanice. Aktivirani monociti i mikroče-

stice izražavaju intravaskularni TF, poznat još kao i stanični TF u krvi, koji može potaknuti zgrušavanje krvi unutar krvne žile. Intravaskularni TF može biti izražen i na drugim imunskim stanicama, kao što su neutrofilni, eozinofili i trombociti. Neutrofilni osim toga posjeduju i specifične stanične mehanizme koji dodatno potiču trombozu. Aktivirani neutrofilni izbacuju neutrofilne izvanstanične „zamke“ (engl. *neutrophil extracellular traps*, NETs) koje se sastoje od matriksa DNA i histona (14, 15).

Istraživanja provedena u posljednjih 15-ak godina ukazala su kako aktivacija posredstvom TF-a (vanjski put zgrušavanja, put TF-a) nije jedini mehanizam koji je u trombozi odgovoran za stvaranje trombina i fibrina (13). Uspostavilo se kako u trombozi aktivacija kontaktnog sustava predstavlja dodatni mehanizam, što je ponovno oživjelo model kaskadnog sustava i unutarnjeg puta zgrušavanja krvi. Uloga je kontaktnoga koagulacijskog sustava koji čine FXII, visokomolekularni kininogen (VMK), prekalikrein (PK) i FXI nakon općeprihvaćenoga staničnog modela zanemarivana dugi niz godina jer se smatralo kako nema važnu ulogu u procesu zgrušavanja krvi *in vivo*. Uglavnom je promatran kao fenomen *in vitro* jer je za aktiviranje kontaktnog sustava nužna polianionska površina (staklo, silikati, kaolin ili dekstran sulfat), dok su fiziološki aktivatori dugi niz godina bili nepoznati.

Aktivacija putem kontaktnog sustava

Kontaktna aktivacija predstavlja jedinstveni mehanizam aktivacije zgrušavanja krvi koji započinje vezanjem FXII, kao

središnjeg faktora kontaktnog sustava, na negativno nabijene molekule ili površine (polianionske površine), što je dovoljno za autoaktivaciju FXII u FXIIa. U sljedećem koraku, FXIIa aktivira PK koji se nalazi vezan u kompleksu s kofaktorom VMK (PK-VMK). Nastali α -kallikrein (α KK) povratno aktivira FXII kako bi se dodatno povećalo nastajanje FXIIa, s tim da je aktivacija FXII približno 30 puta djelotvornija od autoaktivacije FXII vezanjem na negativno nabijenu površinu (14).

Tek relativno nedavno otkrivene su fiziološke površine koje snažno potiču autoaktivaciju FXII *in vivo*. Među njima se ubrajaju polianioni DNA i RNA, koji se otpuštaju iz apoptotičnih ili aktiviranih stanica (16, 17), NETs-i izbačeni iz aktiviranih neutrofila (18), polifosfati iz aktiviranih trombocita ili mikroorganizama (19, 20) i pogrešno smotani proteini kao što je, primjerice, amiloidni peptid β (21). Istraživanja su pokazala kako su trombociti snažni aktivatori FXII zbog polifosfata koji su pohranjeni u gustim granulama trombocita zajedno s velikom koncentracijom kalcijevih iona. Aktivacija trombocita rezultira izlaganjem polifosfatnih nanočestica koje potiču kontaktnu aktivaciju FXII (22, 23). Autoaktivaciju FXII mogu potaknuti i neke nefiziološke površine kao, primjerice, centralni venski kateteri, srčani zalisci, kardio-pulmonalne prenosnice, izvantjelesni membranski oksigenatori (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) (13, 24).

Uloga FXI u patogenezi tromboze

Posredstvom FXIIa dolazi do aktivacija FXI, a FXIa u daljnjem koraku aktivira FIX i time dodatno potiče stvaranje trombina. Prokoagulacijski se proces pojačava povratnom aktivacijom FXI djelovanjem trombina, što rezultira rastom

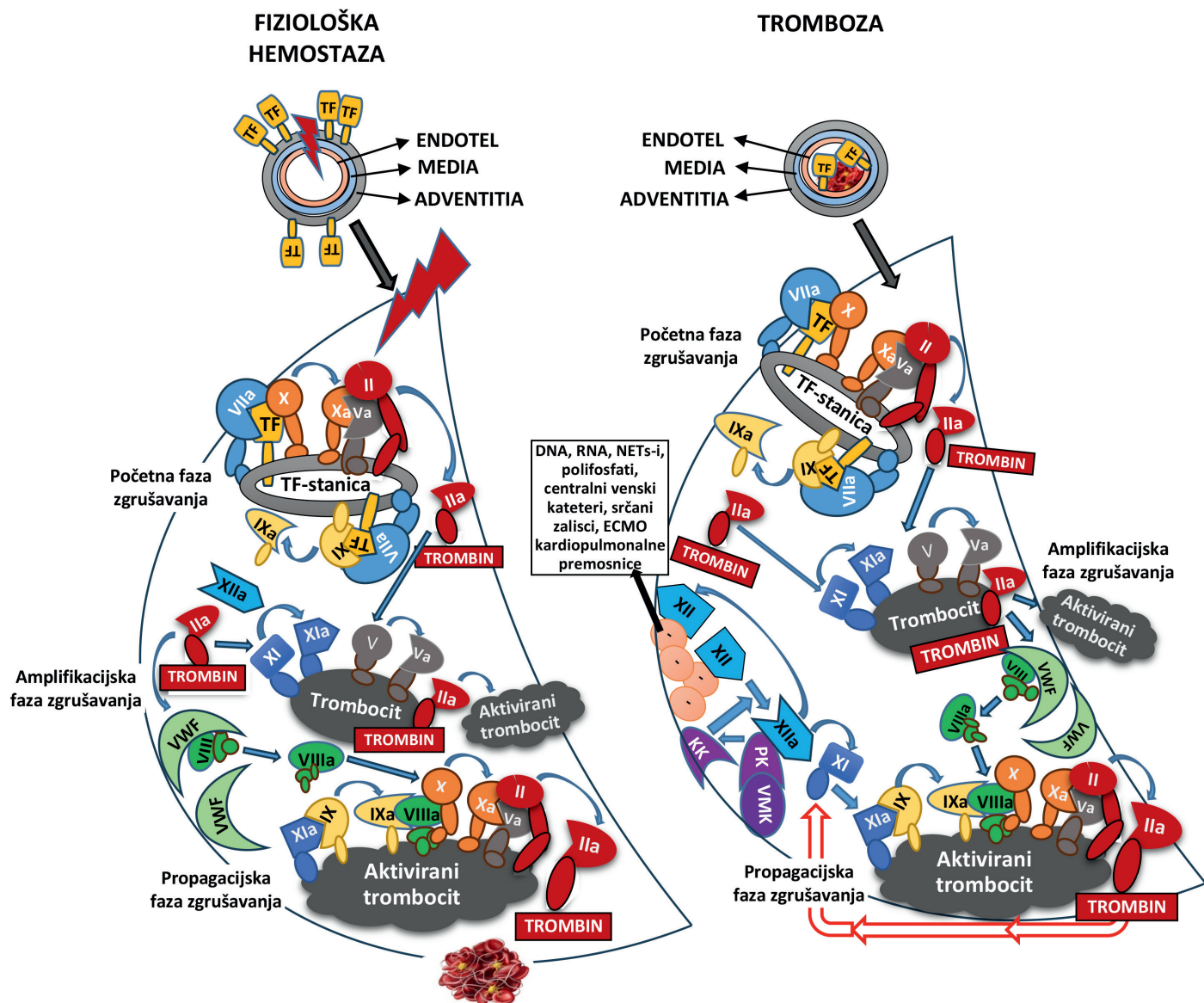
i stabilizacijom tromba. Ključna se reakcija aktivacije FXI u trombozi odvija na dva načina: djelovanjem trombina nastalog djelovanjem TF-aze i proteolitičkim cijepanjem od strane FXIIa nastalog aktivacijom puta kontaktnog sustava. S obzirom na ograničenu sposobnost poticanja rasta tromba samo djelovanjem TF-aze, pokazalo se kako aktivacija putem kontaktnog sustava ima presudnu ulogu u patogenezi tromboze. Pritom se FXI nametnuo kao središnji faktor u amplifikacijskoj fazi zgrušavanja u trombozi koji predstavlja poveznicu oba aktivacijska mehanizma zgrušavanja i nužan je za održavanje prokoagulacijskog signala i rast tromba (13, 25, 26).

Stvaranje tromba dodatno se pogoršava smanjenim klirensom aktiviranih faktora zgrušavanja zbog otežanog protoka krvi i samim time i povećanim prokoagulacijskim potencijalom (25).

Zaključak

Prema novim je spoznajama hemostatski mehanizam koji je uključen u patogenezu tromboze još složeniji od fiziološke hemostaze te predstavlja svojevrsnu nadogradnju staničnog modela zgrušavanja krvi zbog dodatne uključenosti mehanizma aktivacije kontaktnog sustava. Na taj je način oživljen već pomalo zaboravljeni unutarnji put zgrušavanja za koji se smatralo kako nema značajnu prokoagulacijsku ulogu *in vivo*. Brojnim istraživanjima provedenim u novije vrijeme naglašena je dinamična i multifunkcionalna priroda aktivacijskih putova zgrušavanja u kojima se mehanizmi međusobno isprepliću, što je dovelo do razvoja novih terapijskih pristupa i nove generacije antikoagulacijskih lijekova čija se primjena u liječenju tromboze tek očekuje u narednim godinama.

SLIKA 1. Hemostatski mehanizmi u fiziološkoj hemostazi i trombozi



Prilagođeno prema ref. 2. i 13.

LITERATURA

1. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
2. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*. 2003 Sep;17 Suppl 1:S1-5. doi: 10.1016/s0268-960x(03)90000-2.
3. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2009 Feb;19(1):3-10. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x.
4. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jun;24(6):1015-22. doi: 10.1161/01.ATV.0000130465.23430.74.
5. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015 ; 50(4): 326–36. doi: 10.3109/10409238.2015.1050550.
6. Duvernay MT, Temple KJ, Maeng JG, Blobaum AL, Stauffer SR i sur. Contributions of Protease-Activated Receptors PAR1 and PAR4 to Thrombin-Induced GPIIb/IIIa Activation in Human Platelets. *Mol Pharmacol*. 2017 Jan;91(1):39-47. doi: 10.1124/mol.116.106666.
7. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Feb;21(1):1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004.
8. Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Mar;45(2):166-76. doi: 10.1177/0310057X1704500206..
9. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(4):417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x.
10. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345.
11. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jan;36(1):9-14. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305996.
12. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 10;78(6):625-31. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
13. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2021 Apr;41(2):104-110. doi: 10.1055/a-1384-3715.
14. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(3): 331–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130.
15. Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost*. 2010 Sep;104(3):432-9. doi: 10.1160/TH09-11-0771.
16. Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, Sparkenbaugh E, Pawlinski R, Monroe DM, Key NS. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood*. 2017;129:1021–9. doi: 10.1182/blood-2016-06-722298.
17. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P i sur. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:6388–93. doi: 10.1073/pnas.0608647104.
18. Sorvillo N, Cherpokova D, Martinod K, Wagner DD. Extracellular DNA NET-Works with dire consequences for health. *Circ Res* 2019; 125 (04) 470-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314581.
19. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Esterl L i sur. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*. 2009;139:1143–1156. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.001.
20. Baker CJ, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate in thrombosis, hemostasis, and inflammation. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 3 (01) 18-25. doi: 10.1002/rth2.12162.
21. Zamolodchikov D, Renné T, Strickland S. The Alzheimer's disease peptide β -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (05) 995-1007. doi: 10.1111/jth.13209.
22. Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, Docampo R. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocal-

- cisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem.* 2004;279(43): 44250-7. doi: 10.1074/jbc.M406261200.
23. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood.* 2018 Apr 26;131(17):1903-1909. doi: 10.1182/blood-2017-04-569111.
 24. Tillman BF, Gruber A, McCarty OJT, Gailani D. Plasma contact factors as therapeutic targets. *Blood Rev.* 2018 Nov;32(6):433-448. doi: 10.1016/j.blre.2018.04.001.
 25. Chan NC, Weitz JI. New Therapeutic Targets for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism With a Focus on Factor XI Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 Oct;43(10):1755-1763. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318781.
 26. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R. Factor XI Inhibitors: A New Horizon in Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther.* 2024 Mar;13(1):1-16. doi: 10.1007/s40119-024-00352-x.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Désirée Coen Herak, mag. med.
biochem.

Odjel za laboratorijsku hematologiju i
koagulaciju, Klinički zavod za laboratorijsku
dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: dcoen@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

4. svibnja 2024./May 4, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. lipnja 2024./June 7, 2024

