

Trombofilija

Thrombophilia

PETRA NEŽIĆ¹, DRAŽEN PULANIĆ^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; ²Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb

SAŽETAK _____ Trombofilija je sklonost za nastanak tromboze te uključuje nasljedne ili stečene poremećaje s povećanom tendencijom za nastanak tromboze. Iako su vrlo brojna stečena stanja i bolesti koji se ubrajaju u stečenu trombofiliju, tradicionalno se pojam „trombofilija“ najčešće odnosi na nasljednu trombofiliju. U ovom radu opisane su najčešće nasljedne trombofilije (FV Leiden mutacija, mutacija protrombina FII20210A, nedostatak antitrombina, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S), te smisao testiranja na klinički značajne trombofilije u određenim indikacijama.

KLJUČNE RIJEČI: trombofilija, tromboze, testiranje

SUMMARY _____ Thrombophilia is a condition with an increased tendency for developing thrombosis, and includes inherited or acquired disorders. Although there are many acquired conditions and diseases that are included in acquired thrombophilia, traditionally the term “thrombophilia” most often refers to inherited thrombophilia. This work will describe the most common inherited thrombophilias (FV Leiden mutation, prothrombin FII20210A mutation, deficiency of antithrombin, protein C and protein S), and the significance of testing for clinically significant thrombophilias in certain indications.

KEY WORDS: thrombophilia, thrombosis, testing



Uvod

Trombofilija je sklonost za nastanak tromboze te uključuje nasljedne ili stečene poremećaje s povećanom tendencijom za nastanak tromboze (1 – 3). Iako su vrlo brojna stečena stanja i bolesti koji se ubrajaju u stečenu trombofiliju, tradicionalno se pojam „trombofilija“ najčešće odnosi na nasljednu trombofiliju. Posljednjih godina u svjetskoj medicinskoj literaturi raspravlja se o tome kada je uopće potrebno testiranje na nasljednu trombofiliju te hoće li rezultati testiranja promijeniti klinički pristup pojedinom bolesniku. Međutim, u našoj kliničkoj praksi i dalje ponekad primjećujemo žurno indiciranje „testiranja na trombofiliju“ neposredno nakon nastanka tromboze kao i nekritično testiranje na razne mutacije ili koagulacijske pretrage koje vrlo upitno imaju ikakvo kliničko značenje u smislu terapijske reperkusije. Trombofilija nije bolest sama po sebi i zapravo većina osoba s trombofilijom ne razvije trombozu, stoga trombofiliju treba razmatrati u sklopu ostalih rizičnih čimbenika za razvoj tromboze (1 – 3). U ovom radu opisat će se najčešće klinički relevantne nasljedne trombofilije te moguće indikacije za testiranje na trombofiliju.

Nasljedna trombofilija

O nasljednim se trombofilijama u medicinskoj literaturi počelo raspravljati u drugoj polovici šezdesetih godina 20. stoljeća. Prvi put je 1965. postavljen koncept da trombofilija može biti povezana s nasljednim hiperkoagulabilnim sta-

njem, kada je otkrivena povezanost tromboza i nedostatka antitrombina u velikoj obitelji s trombotskim incidentima (4). Danas je poznato da su najčešće klinički značajne nasljedne trombofilije Faktor V Leiden mutacija, mutacija protrombina FII20210A, nedostatak antitrombina, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S, dok hiperhomocisteminemija može biti i nasljedna i stečena. Procjene prevalencija u općoj populaciji i relativnog rizika za trombotske incidente u najznačajnijih nasljednih trombofilija prikazane su u tablici 1. (5).

Najznačajnije nasljedne trombofilije

Faktor V Leiden mutacija

Faktor V čimbenik je zgrušavanja koji uz faktor X u aktiviranom obliku ubrzava pretvorbu protrombina u trombin. Faktor V Leiden (FVL) mutacija naziv je za točkastu mutaciju gena za faktor V koja rezultira zamjenom arginina u glutamin (2, 6, 7). Nazvana je prema nizozemskom gradu Leidenu gdje je prvi put utvrđena 1994. Mutacija FVL uzrokuje slabiju inaktivaciju faktora V aktiviranim proteinom C te posljedično tome pojačanu aktivnost faktora V koji doprinosi povećanom stvaranju trombina. Razlika u distribuciji FVL mutacije u svijetu ovisi o etničkim i zemljopisnim promjenama. Heterozigotnost za FVL prisutna je u 3 – 7 % opće populacije SAD-a i Europe, dok je homozigotnost puno rjeđa. Prevalencija FVL mutacije veća je među Europljanima, a vrlo je rijetka u Aziji, Africi ili Australiji (2, 6, 7).

TABLICA 1. Procjena prevalencija u općoj populaciji i relativnog rizika za trombotske incidente u najznačajnijih nasljednih trombofilija

	NEDOSTATAK ANTITROMBINA	NEDOSTATAK PROTEINA C	NEDOSTATAK PROTEINA S	FV LEIDEN MUTACIJA	PROTROMBIN FII20210A MUTACIJA
Prevalencija u općoj populaciji	0,02 %	0,2 %	0,03 – 0,13 %	3 – 7 %	0,7 – 4 %
Relativni rizik za prvi VTE*	5 – 10	4 – 6,5	1 – 10	3 – 5	2 – 3
Relativni rizik za ponavljajući VTE	1,9 – 2,6	1,4 – 1,8	1,0 – 1,4	1,4	1,4
Relativni rizik za arterijsku trombozu	bez povezanosti	bez konzistentne povezanosti	bez konzistentne povezanosti	1,3	0,9

*VTE – venske tromboembolije
Prilagođeno prema ref. 5.

Mutacija protrombina FII20210A

Protrombin je naziv za inaktivni oblik trombina. Proizvodi se u jetri, a aktivira se uz pomoć aktiviranog faktora X. Temeljna funkcija trombina je pretvorba fibrinogena u fibrin (8, 9). U osoba s mutacijom protrombina FII20210A gvanin je zamijenjen adeninom na poziciji 20210 u genu za protrombin. Navedena mutacija uzrokuje povećanu ekspresiju mRNA i zbog toga povećano stvaranje protrombina (9). Razlika u distribuciji mutacije FII20210A u svijetu također ovisi o etničkim i geografskim promjenama. Prema nekim radovima, prevalencija mutacije FII20210A je 0,7 – 4 % u općoj populaciji (5). Viša prevalencija zabilježena je u južnoj nego u sjevernoj Europi (2, 8, 9).

Nedostatak antitrombina

Antitrombin je protein koji inhibira aktivirane faktore II, IX, X, XI, XII koagulacijskog puta. Nedostatak prirodnog antikoagulansa antitrombina povezan je s većim rizikom za pojavu venskih tromboza u odnosu na FVL mutaciju ili mutaciju FII20201A. Procjenjuje se da se nedostatak antitrombina javlja u oko 0,02 % a u nekim radovima i do 0,07 % opće populacije te u 1 – 5 % bolesnika s venskim trombozama (2, 5, 10, 11). Nasljedni nedostatak antitrombina može se podijeliti u kvantitativni tip (tip 1) u kojem se u plazmi detektira smanjena i razina i aktivnost antitrombina te kvalitativni tip (tip 2) s oslabljenom antikoagulacijskom aktivnosti (2, 10 – 12).

Nedostatak proteina C

Protein C je prirodni antikoagulans koji svoje djelovanje ostvaruje inaktivacijom faktora V i VIII, čime smanjuje brzinu stvaranja trombina oko 10 puta. Kako bi se protein C pretvorio u aktivirani oblik, nužno je cijepanje komplek-

som trombomodulin-trombin na površini stanica endotela. Heterozigotnost za nedostatak proteina C ima 0,2 do 0,5 % opće populacije, a homozigotnost je mnogo rjeđa. Protein C je ovisan o vitaminu K te nasljedni nedostatak proteina C može biti čimbenik rizika za varfarinom-induciranu nekrozu kože (2, 13, 14).

Nedostatak proteina S

Protein S ima sposobnost izravnog vezanja za aktivirane faktore V i VIII te na taj način pojačava antikoagulantnu aktivnost proteina C. Protein S je također ovisan o vitaminu K te je snižen u osoba koje uzimaju antagoniste vitamina K (primjerice, varfarin). Također, u trudnoći dolazi do fiziološkog sniženja aktivnosti proteina S. Nasljedni nedostatak proteina S može se podijeliti u tri tipa. Prvi tip obuhvaća smanjenu razinu ukupnog i slobodnog proteina S. Nedostatak drugog tipa obuhvaća normalnu razinu ukupnog i slobodnog proteina S, a smanjenu njegovu funkciju. U nedostatku trećeg tipa prisutna je normalna razina ukupnog, ali smanjena razina slobodnog proteina S (2, 15, 16).

Hiperhomocisteinemija

Homocistein je neesencijalna aminokiselina koja nastaje putem metabolizma metionina. Enzim metionin sintetaza remetilir homocistein u metionin u prisutnosti kofaktora vitamina B12 i folata. Reakcijom transulfuracije homocistein se enzimom cistationin- β sintetaze pretvara u cistein i sulfat. Genetski poremećaji navedenih enzima mogu rezultirati hiperhomocisteinemijom (17). Hiperhomocisteinemija može biti i stečena, primjerice, kod nedostatka vitamina B12 i folne kiseline, a faktori rizika koji doprinose povećanoj razini homocisteina su i starija životna dob i kronična bubregna bolest (2, 17, 18).

Druge rijetke nasljedne trombofilije

Postoje i druge još rjeđe nasljedne trombofilije, poput dis-fibrinogenemije, nedostatka FXII, trajno jako visokih vrijednosti FVIII. Navedene promjene imaju reperkusije na koagulacijske probirne testove (primjerice, nedostatak FXII produžuje aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme /aPTV/, visoki FVIII skraćuje aPTV, kod disfibrinogenemije je produženo trombinsko vrijeme i obično snižena aktivnost fibrinogena) (2).

Stečene trombofilije

U stečene trombofilije ubraja se niz bolesti, poremećaja i stanja, pa i uzimanje određenih lijekova, što premašuje temu i sadržaj ovog teksta. Međutim, spomenimo da se u stečenu trombofiliju ubrajaju aktivne zloćudne bolesti, primanje određenih antitumorskih lijekova (primjerice, L-asparaginaze, talidomida i njegovih analoga, selektivnih modulatora estrogenskih receptora, visokih doza kortikosteroida), heparinom inducirana trombocitopenija, nefrotski sindrom, diseminirana intravaskularna koagulacija, trombotska trombocitopenična purpura, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, trudnoća, postpartalno razdoblje, uzimanje oralnih kontraceptiva, hormonske nadomjestne terapije, antifosfolipidni sindrom, upalne bolesti crijeva, druge autoimune bolesti, kao i druge bolesti (1, 2).

Antifosfolipidni sindrom (APS) je sistemska autoimuna bolest obilježena postojanjem antifosfolipidnih protutijela (lupus antikoagulant, antikardiolipinska IgG i IgM antitijela te anti- β 2-glikoprotein I) i kliničkih manifestacija (arterijskih i/ili venskih tromboza te komplikacija u trudnoći) (19). APS može biti primarni ili se može pojaviti u sklopu sistemskoga eritemskog lupusa ili druge sistemske autoimune bolesti. Riječ je o stečenoj vrlo protrombogenoj trombofiliji koja u slučaju nastanka tromboze zahtijeva dugotrajnu, vjerojatno i doživotnu antikoagulantnu terapiju (pogotovo ako je tromboza nastala klinički neprovocirano) zbog visokog rizika recidiva tromboze. Istraživanja su ukazala da su direktni oralni antikoagulansi (DOAK-i) u APS-u manje učinkoviti u prevenciji ponavljajuće tromboze od varfarina, stoga se varfarin preferira kao antikoagulant u APS-u (osim u trudnoći kada je lijek izbora niskomolekularni heparin), u nekim slučajevima zajedno s acetilsalicilnom kiselinom (20).

Koje su klinički relevantne trombofilije?

Nažalost, ne postoji samo jedan laboratorijski test ili jednostavna skupina testova kojima bi se utvrdili svi parametri nasljedne trombofilije. Prije odluke o testiranju na klinički relevantne trombofilije treba učiniti individualnu kliničku procjenu bolesnika s ključnim pitanjem hoće li testiranje na trombofiliju promijeniti odluku o terapiji. Klinička procjena sastoji se od detaljne osobne i obiteljske anamneze te fizikalnog pregleda. Ako je bolesnik već prebolio vensku

tromboemboliju (VTE), onda je najvažnije rekonstruirati kako je nastao VTE, je li bila klinički idiopatska ili provocirana s reverzibilnim ili ireverzibilnim provocirajućim čimbenicima. Testiranje na klinički relevantne trombofilije uključuje niz testova koji se provode u različitim laboratorijima – koagulacijskim, imunološkim, molekularnim i metaboličkim.

Ako se odlučimo testirati na klinički relevantne trombofilije, onda se testiraju mutacije FVL i FII20210A, aktivnost anti-trombina, aktivnost proteina C i aktivnost proteina S, može se učiniti i koncentracija homocisteina te antifosfolipidna antitijela (lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela IgG i IgM te anti- β 2-glikoproteinska antitijela), kako bi se isključio stečeni vrlo protrombogeni APS. Treba se učiniti i uobičajena kompletna krvna slika te osnovne koagulacijske pretrage probira (protrombinsko vrijeme (PV), aPTV i fibrinogen). Sukladno dobi, osobnoj i obiteljskoj anamnezi te simptomima, potrebno je provesti racionalnu obradu da se isključi zloćudna bolest u podlozi nastanka tromboze kao paraneoplastičnog sindroma.

Koga testirati na trombofiliju?

Načelno, testiranje trombofilije ima smisla ako se može pretpostaviti da će rezultat promijeniti terapijski pristup. Što se tiče primarne profilakse, iako je rizik idiopatske (neprovocirane) tromboze povišen u osoba s nasljednom trombofilijom, taj rizik nije toliko povišen da bi opravdao trajnu kroničnu antikoagulantnu terapiju kao primarnu profilaksu osoba s nasljednom trombofilijom bez tromboembolijskog incidenta. Stoga primarna profilaksa osoba s nasljednom trombofilijom uključuje izbjegavanje ili modifikaciju ostalih rizičnih čimbenika za trombozu, a ako to nije moguće, primanje odgovarajuće tromboprofilakse u pojedinim rizičnim situacijama koje mogu dovesti do VTE-a (1, 2, 21, 23). Osim u rijetkim iznimkama, terapija akutne tromboze ne razlikuje se u bolesnika s poznatom trombofilijom ili bez nje (1, 2).

Kada testirati na trombofiliju?

Mnogi prirodni prokoagulantni i antikoagulantni proteini plazme su proteini akutne faze. Akutna tromboza može prolazno sniziti razinu antitrombina, proteina C i proteina S. Stoga je testiranje nasljedne trombofilije, ako je indicirano, najbolje provesti najmanje 6 tjedana nakon akutne tromboze, odnosno nakon poroda, što se procjenjuje kao dovoljno vrijeme za povratak razina proteina akutne faze na bazične vrijednosti (1, 2). Situaciju dodatno komplicira to što na neke rezultate utječu i drugi čimbenici koji otežavaju vjerodostojnu interpretaciju (primjerice, terapija varfarinom reducira razinu proteina C i S, heparin može sniziti razinu antitrombina, trudnoća snižava protein S, što je onda teško interpretirati u kontekstu ispitivanja nasljedne trombofilije) (1, 2).

Današnja shvaćanja testiranja na trombofiliju

Temeljni razlog koji treba razmotriti prilikom testiranja na trombofiliju je hoće li to testiranje nešto promijeniti u kliničkom pristupu pojedinoj osobi (22). Današnja shvaćanja testiranja na trombofiliju sužuju indikaciju za navedena ispitivanja zato što u većini slučajeva nalaz neće promijeniti klinički pristup. Nalaz pozitivnog testiranja na nasljednu trombofiliju bilo u bolesnika bilo u njegove rodbine može stvoriti nepotrebne psihološke, pa i socijalne posljedice (primjerice, razvoj anksioznosti ili otežano dobivanje životnog osiguranja), a negativni nalaz lažnu sigurnost da se tromboza ne može razviti (5, 22).

Tako Američko hematološko društvo (engl. *American Society of Hematology*, ASH), najveće i najuglednije hematološko udruženje na svijetu, u svojim recentno objavljenim ekstenzivnim smjernicama za testiranje na trombofiliju iz 2023. navodi da se testiranje na trombofiliju uvjetno preporučuje samo u sljedećim slučajevima: 1. u bolesnika s VTE-om povezanim s nekirurškim velikim prolaznim ili hormonskim čimbenicima rizika; 2. u bolesnika s cerebralnom ili splahnhičkom venskom trombozom u situacijama kada bi se antikoagulantna terapija inače obustavila; 3. u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom nedostatka antitrombina, nedostatka proteina C ili nedostatka proteina S kada se razmatra tromboprofilaksa za manje provocirajuće rizične čimbenike ili kada se razmatra izbjegavanje kombiniranih oralnih kontraceptiva/hormonske nadomjesne terapije; 4. u trudnica s obiteljskom anamnezom trombofilija viso-

kog rizika; 5. u bolesnika s rakom uz nizak ili srednji rizik za nastanak VTE-a i s obiteljskom anamnezom VTE-a (23). Snažno se ne preporučuje testiranje na trombofiliju u općoj populaciji prije početka uzimanja kombinirane oralne kontracepcije. Za sve ostale situacije postoje uvjetne preporuke protiv testiranja na trombofiliju (23).

Navedene ASH-ove smjernice temelje se na rezultatima testiranja punog panela na trombofiliju koji uključuje testiranje mutacije FV Leiden, mutacije protrombina FII20210A, aktivnost antitrombina, aktivnost proteina C i aktivnost proteina S, te antifosfolipidna antitijela kako bi se isključio stečeni APS. Ako se razmatra obiteljsko testiranje, onda su smjernice uzimale u obzir samo nasljedne poremećaje (23). Treba imati na umu snagu dokaza tih ASH smjernica; većina njih trenutno je temeljena na niskoj kvaliteti i slaboj snazi dokaza. Zainteresirane čitatelje upućujemo na opširni tekst navedenih ASH-ovih smjernica (23).

Zaključak

Trombofilija nije bolest sama po sebi, već predispozicija za nastanak tromboze. Može biti nasljedna, a puno je više stečenih protrombogenih stanja koja se ubrajaju u stečenu trombofiliju. Prije odluke o testiranju na klinički relevantne trombofilije, treba učiniti individualnu kliničku procjenu bolesnika s ključnim pitanjem hoće li testiranje na trombofiliju promijeniti odluku o daljnjoj terapiji. Ako se odlučimo za testiranje na klinički relevantne trombofilije, treba pratiti najnovije medicinske smjernice uz individualizirani i racionalni pristup svakom bolesniku.

LITERATURA

- Pulanić D, Šalek SZ, Labar B. Trombofilija-nasljedna i stečena sklonost nastanku tromboze. *Liječ Vjesn.* 2009;131(7-8):236-7.
- Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. U: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, ur. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, str. 213-244.
- García de Frutos P. Mechanisms of thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2007 Sep;98(3):485-7.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 Jun 15;13:516-30.
- Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:150-5. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.150.
- Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011 Jan;13(1):1-16. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
- Arsov T, Miladinova D, Spiroski M. Factor V Leiden is associated with higher risk of deep venous thrombosis of large blood vessels. *Croat Med J.* 2006 Jun;47(3):433-9. .
- Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011054. doi: 10.4084/MJHID.2011.054.
- McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 Nov;126(11):1319-25. doi: 10.5858/2002-126-1319-CALMOT.
- Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30;90(10-S):44-46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
- Natorska J, Corral J, de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, Bagoły Z, Bereczky Z i sur. Antithrombin Deficiency Is Associated with Prothrombotic Plasma Fibrin Clot Phenotype. *Thromb Haemost.* 2023 Sep;123(9):880-891. doi: 10.1055/s-0043-1768712.
- Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Corral J. Antithrombin deficiency as a still underdiagnosed thrombophilia: a primer for internists. *Pol Arch Intern Med.* 2020 Oct 29;130(10):868-877. doi: 10.20452/pamw.15371.
- Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Oct;143(10):1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
- Majid Z, Tahir F, Ahmed J, Bin Arif T, Haq A. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review. *Cureus.* 2020 Mar 30;12(3):e7472. doi: 10.7759/cureus.7472.
- Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol.* 2021 Sep 1;28(5):339-344. doi: 10.1097/MOH.0000000000000663.
- Zhang YP, Lin B, Ji YY, Hu YN, Lin XF, Tang Y, Zhang JH, Wu SJ, Cai SL, Zhou YF, Chen T, Fang ZT, Luo JW. A thrombophilia family with protein S deficiency due to protein translation disorders caused by a Leu607Ser heterozygous mutation in PROS1. *Thromb J.* 2021 Sep 8;19(1):64. doi: 10.1186/s12959-021-00316-4.
- González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, Forga-Visa MT, Morales-Conejo M, Peña-Quintana L i sur. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients.* 2023 Dec 30;16(1):135. doi: 10.3390/nu16010135.
- Kalita J, Singh VK, Misra UK. A study of hyperhomocysteinemia in cerebral venous sinus thrombosis. *Indian J Med Res.* 2020 Dec;152(6):584-594. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2125_18.
- Green D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost.* 2022 Jul;122(7):1085-1095. doi: 10.1055/a-1701-2809.
- Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX i sur. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Oct;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009.
- De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost.* 2004 Sep;2(9):1522-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00863.x.
- Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):412-3. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00168.x.
- Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH i sur. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

izv. prof. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.
 Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti
 krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju,
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga
 fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. srpnja 2024./July 26, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. kolovoza 2024./August 22, 2024

