

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

PETAR GAĆINA

**KONCENTRACIJA INHIBITORA FAKTORA TKIVNOG PUTA U
BOLESNIKA S DUBOKOM VENSKOM TROMBOZOM LIJEČENIH
NEFRAKCIONIRANIM I NISKOMOLEKULARNIM HEPARINOM**

DISERTACIJA

Zagreb, 2009.

Rad je izrađen u Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice»

Voditelj rada: doc.dr.sc. Vladimir Stančić

Z A H V A L A

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Vladimiru Stančiću, predstojniku Zavoda za hematologiju na potpori i korisnim savjetima pri izradi ovog rada. Također zahvaljujem svom osoblju Zavoda na nesebičnoj pomoći i podršci.

Posebno zahvaljujem dr. B. Caru na učinjenoj doplerskoj analizi.

Sve laboratorijske pretrage učinjene su u Zavodu za kemiju, te stoga zahvaljujem predstojnici prof.dr. E. Topić i dr.sc. N. Vrkić.

Za statističku obradu podataka i grafički prikaz zahvaljujem prof.dr. M. Petrovečkom i dr. M. Miloševiću.

Zahvaljujem svojoj obitelji, supruzi i djeci što su mi omogućili radnu atmosferu u vlastitom domu kao i na poticaju u izradi ovog rada.

S A D R Ž A J

1.	UVOD	4
1.1.	Inhibitor faktora tkivnog puta	5
1.2.	Nefrakcionirani heparini	8
1.3.	Niskomolekularni heparini	10
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	12
2.1.	Hipoteze	12
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	13
3.1.	Ispitanici	13
3.2.	Postupci	14
3.3.	Uzimanje krvi i laboratorijska obrada	15
3.4.	Statistička obrada podataka	16
4.	REZULTATI	17
5.	RASPRAVA	92
6.	ZAKLJUČCI	98
7.	SAŽETAK	101
8.	SUMMARY	103
9.	LITERATURA	105
10.	ŽIVOTOPIS	114
11.	POPIS KRATICA	117
12.	POPIS TABLICA	119
13.	POPIS SLIKA	122

1. UVOD

Duboka venska tromboza (DVT) je bolest s godišnjom incidencijom od oko 1 na 2000 u općoj populaciji (1). Incidencija je podjednaka u žena i muškaraca, a znatno je povećana u starijih od 40 godina (2). Smrtnost se javlja u oko 6% bolesnika s dijagnosticiranom DVT unutar mjesec dana, uslijed razvoja fatalne plućne embolije (3). Prema Virchovljevu trijasi, DVT nastaje uslijed jednog ili kombinacije triju čimbenika: venske staze, ozljede venske stijenke, te promjene u sastavu krvi.

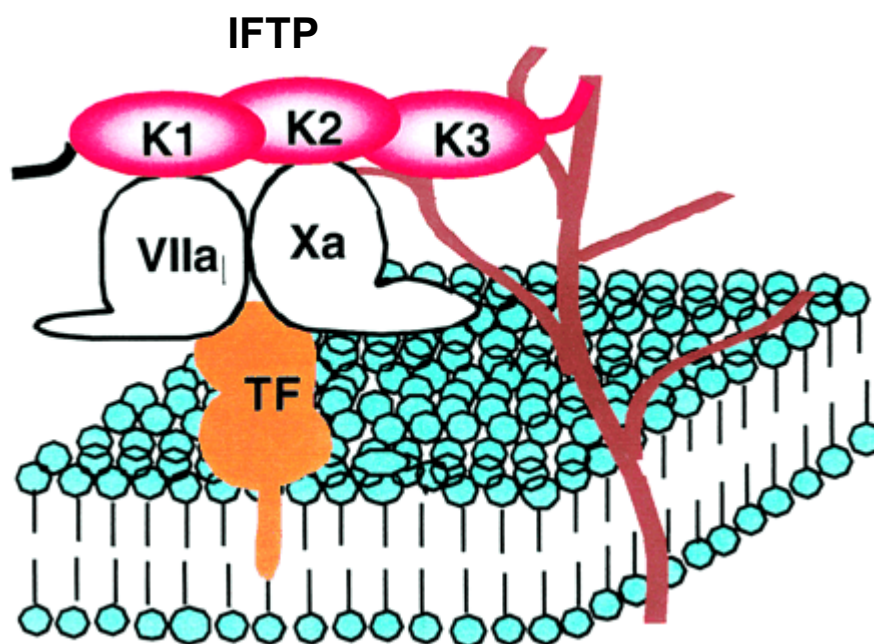
Danas su poznati brojni čimbenici rizika za nastanak duboke venske tromboze. To su dugotrajno mirovanje, trauma, zloćudne bolesti, uznapredovala dob, pretilost, estrogenska terapija, trudnoća, porod carskim rezom, babinje do 6 tjedana nakon poroda, nefrotski sindrom, heparinom inducirana trombocitopenija (HIT), mijeloproliferativne bolesti, hiperviskozni sindrom, paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH), hiperlipidemija, šećerna bolest, srčano zatajenje, te postojanje antifosfolipidnih protutijela koja su često povezana s autoimunim i upalnim poremećajima. Sklonost DVT može biti nasljedna kao uslijed nedostatka antitrombina III (AT III), proteina C (PC), proteina S (PS), mutacije faktora V (FV) Leiden, mutacije protrombina 20210A, te povišenih vrijednosti homocisteina. Kao mogući rizični čimbenik nastanka DVT navodi se i smanjena koncentracija inhibitora faktora tkivnog puta (IFTP) (4,5). IFTP u procesu hemostaze djeluje kao prirodni inhibitor vanjskog puta zgrušavanja inhibirajući aktivirani faktor X (FXa) i kompleks aktiviranog faktora VII s tkivnim faktorom (FVIIa-TF) (6,7). Nakon potkožne ili intravenske primjene nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina dolazi do otpuštanja IFTP s površine endotelnih stanica, povećanja njegove koncentracije u plazmi (8,9), te ujedno povećanog antitrombotskog učinka heparina (10). Navedena saznanja jednim dijelom objašnjavaju djelovanje heparina.

Nije u potpunosti jasno u kojoj se mjeri IFTP oslobađa nakon primjene nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina u bolesnika s DVT, a nije poznata niti njegova koncentracija u raznim patogenetskim formama DVT. Ovakva istraživanja mogla bi proširiti spoznaje o djelovanju IFTP u bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim i niskomolekularnim heparinom.

1.1. INHIBITOR FAKTORA TKIVNOG PUTA

Inhibitor faktora tkivnog puta je endogena protuzgrušavajuća bjelančevina, inhibitor serinskih proteaza (aktivirani faktori II, IX, X, XI i XII). Djeluje na početni događaj aktivacije sustava zgrušavanja tako da inhibira kompleks tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII (TF-F VIIa), te direktno inhibira aktivirani faktor X (F Xa) stvarajući inhibitornu strukturu IFTP/Xa/VIIa/TF (slika 1.) koja se metabolizira u jetri (11).

Slika 1. Stvaranje inhibitorne strukture IFTP/Xa/VIIa/TF (iz Kato H. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002.)



IFTP - inhibitor faktora tkivnog puta
K1, K2, K3 - Kunitz domena 1,2,3
TF - tkivni faktor

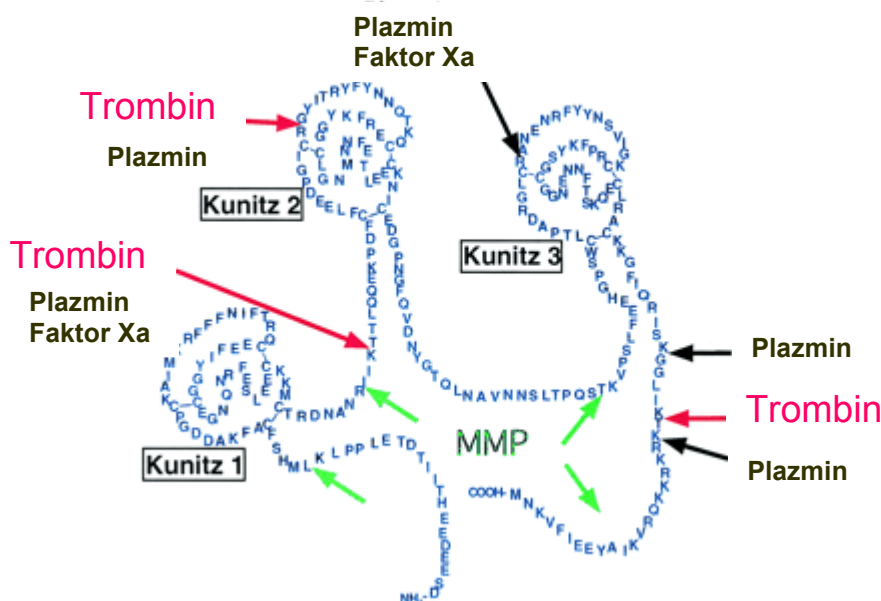
Ukupna koncentracija IFTP je oko 54-124 ng/ml (2,5 nM) (12,13) , a poznat je dnevni ritam s maksimalnim plazmatskim vrijednostima u jutarnjim satima (14,15). Zrela molekula sadrži 276 aminokiselina, a molekularna težina iznosi 34-41 kDa. Poluživot je prilično kratak, od 60-120 minuta (16,17). Gen koji kodira stvaranje IFTP smješten je na kromosomu 2 (18). IFTP stvaraju endotelne stanice od kuda ga otpuštaju u cirkulaciju

(19).Manje količine IFTP stvaraju glatke mišićne stanice krvnih žila, megakariociti i trombociti, monociti, stanice mezangije, fibroblasti i kardiomiociti (20-23). IFTP je također otkriven u makrofazima i T stanicama aterosklerotskih lezija (24). Veći dio (80%-85%) IFTP je vezan proteoglikanima i glikozaminoglikanima za površinu endotela, te ima važnu ulogu u regulaciji endotelne funkcije (25). Oko 10% IFTP cirkulira u plazmi vezano za lipoproteine, mala je količina slobodnog IFTP (25), dok ga se u trombocitima nalazi između 2%-5% (26). IFTP vezan za lipoproteine ima značajno smanjeno protuzgrušavajuće djelovanje za FXa i TF-FVIIa (27).

IFTP sadrži 3 multivalentne domene tipa Kunitz, jednu kiselo amino terminalnu regiju i jedan bazični karboksi terminalni kraj. Prva Kunitz domena (K1) je vezno mjesto za F VIIa (28). Druga domena (K2) je smještena u sredini molekule IFTP, te veže i direktno inhibira F Xa (29).Uloga treće domene (K3) nije u potpunosti poznata. Ranije se smatralo da je uključena u vezivanje IFTP s lipoproteinima (30) , dok novija saznanja ukazuju na to da ima ulogu veznog mjesta za staničnu površinu ili heparin (31-33).Normalni humani plazmatski IFTP postoji u punom obliku i duljini, te promijenjenom obliku bez karboksi terminalnog dijela i često bez K3 domene. Takve molekule imaju smanjenu protuzgrušavajuću aktivnost . Inhibitorno djelovanje IFTP na zgrušavanje pojačava PS uslijed povećane inaktivacije F Xa (34).

IFTP razgrađuju proteaze (slika 2.) kao npr. trombin, plazmin, neutrofilna elastaza, te pojedine matriks metaloproteinaze (35,36). Zbog toga su u bolesnika s akutnim srčanim infarktom nakon trombolitičke terapije tkivnim aktivatorom plazminogena izmjerene snižene vrijednosti IFTP (37).

Slika 2. Razgradnja inhibitora faktora tkivnog puta (iz Kato H. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002.)



MMP – matriks metaloproteinaza

Opisani su slučajevi nasljednog nedostatka IFTP (38), te rezistencije na IFTP kao novog nasljednog rizika za nastanak DVT (39,40). Tako su otkrivene mutacije gena za IFTP od kojih je mutacija C536T statistički povezana s visokim rizikom za razvoj venske tromboze (41), dok mutacije V264M i C399T nemaju osobito kliničko značenje (42,43). Tijekom života dolazi do umjerenog porasta vrijednosti IFTP (44). Tjelesna aktivnost također umjereno povećava razinu IFTP (45). Bolesnici s abetalipoproteinemijom i hipolipoproteinemijom imaju snižene vrijednosti IFTP (46), a terapija statinima smanjuje vrijednosti ukupnog IFTP, dok vrijednosti slobodnog IFTP ostaju iste (47,48).

U bolesnika sa solidnim malignim tumorima povišene su vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP (49-51), izuzev bolesnika sa sitnostaničnim karcinomom pluća, karcinomom bubrega i malignim melanomom (51). Nije u potpunosti jasna uloga IFTP u karcinogenezi. Navodi se moguće djelovanje IFTP u inhibiranju angiogeneze zbog čega ujedno i sprječava širenje metastatskog procesa (54-56).

Dijabetičari bez obzira na tip bolesti imaju povišene vrijednosti IFTP (57,58). Kao razlog navodi se odgovor na povećanu ekspresiju TF uslijed oštećenja endotela znakovitog za šećernu bolest s ciljem smanjenja trombinske generacije (59).

Hormonska nadomjesna i kontraceptivna terapija značajno snižuju vrijednosti IFTP, te su najvjerojatnije razlog povećanog rizika nastanka venske tromboembolije (VTE) tj. DVT (60-65).

Intermitentna pneumatska kompresija kao nefarmakološka metoda je od koristi u profilaksi DVT. Jedan od mehanizama djelovanja je i povećana razina IFTP koji se osloboda uslijed mehaničkog djelovanja na endotel (66,67).

Primjena nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina povećava koncentraciju IFTP u plazmi uslijed otpuštanja molekula IFTP punog oblika i duljine s endotelnih stanica u krvotok (68-70). Prouzgrušavajuća aktivnost takvih molekula IFTP značajno je veća od IFTP koji je u cirkulaciji vezan za lipoproteine (71,72).

U kliničkoj praksi je rekombinantni oblik IFTP koji se primjenjuje u bolesnika sa sepsom i hiperkoagulabilnim stanjem (73,74).

1.2. NEFRAKCIONIRANI HEPARINI

Nefrakcionirani heparini su heterogena mješavina prirodnih glikozaminoglikana, a primjenjuju se u profilaksi i liječenju arterijske i venske tromboembolije . Prosječna molekularna masa im je oko 15 000 daltona, a sastoje se od oko 50 monosaharida po lancu (75). Nalaze se u granulama mastocita zajedno s histaminom. Komercijalni pripravci ekstrahirani su iz goveđih pluća ili svinjskih crijeva.

Heparin sprječava stvaranje ugruška tj. proširenje već postojećeg tromba u cirkulaciji aktivirajući AT III. AT III inhibira trombin i druge serinske proteaze tj. aktivirane faktore IX,X,XI i XII (76). Vežući se za AT III, heparin modificira tu interakciju, mijenjajući njegovu konformaciju, te pojačava inhibitorno djelovanje.Podjednako inhibira trombin i F Xa (u omjeru 1:1). Samo jedna trećina lanca nefrakcioniranog heparina sadrži pentasaharidni dio koja ima jaki afinitet za AT III i odgovorna je za protuzgrušavajući učinak (77). Preostale dvije trećine imaju minimalno protuzgrušavajuće djelovanje (78). Trombin je u većoj mjeri osjetljiv nego F X na inhibicijski učinak kompleksa heparin-AT III. Za inhibiciju trombina neophodno je vezanje heparina s trombinom i AT III, dok je za inhibiciju F X potrebno vezanje heparina samo za AT III. Zbog toga se rezistencija na liječenje heparinom uglavnom javlja uslijed nedostatka AT III. Obzirom da sadržava molekule velike molekulske mase, visoko je ioniziran (heparin je najjača prirodna

kiselina u tijelu), ne apsorbira se preko probavnog sustava, te se mora primjenjivati potkožno ili intravenski. Ne prelazi placentu niti ulazi u majčino mlijeko. Uklanja se metaboliziranjem vjerojatno u retikuloendotelnom sustavu jetre, te bubrežnim izlučivanjem. Djeluje neposredno nakon intravenske primjene, a nastup je odgođen do 60 minuta nakon potkožne primjene. Stoga se u hitnim slučajevima preporuča primjena intravenski u bolusu 5000 i.j. nefrakcioniranog heparina za što ranije djelovanje, a kasnije kontinuirana intravenska infuzija (1000 i.j./h).

Protuzgrušavajuće djelovanje nefrakcioniranog heparina se mjeri aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV) koje bi moralo iznositi 1,5-2,5 puta više od početnih vrijednosti. Preporuča se prva kontrola 4-6 sati nakon početka liječenja, a dalje svakodnevno po mogućnosti u isto vrijeme. Prilagodba doze je olakšana primjenom normograma za doziranje heparina (79).

Protuzgrušavajuće djelovanje nefrakcioniranog heparina je ponekad nepredvidljivo tj. umanjeno s obzirom na sposobnost vezanja bjelančevina plazme (histidinom bogat glikoprotein, trombocitni faktor 4, vitronektin, von Willebrandov faktor), endotelnih stanica i makrofaga za heparin umjesto AT III. Najčešći nepoželjan učinak nefrakcioniranog heparina je krvarenje koje se liječi prekidom terapije ili u težim slučajevima specifičnim antagonistom heparina, protamin sulfatom. Doza od 1mg protamin sulfata neutralizira 100 i.j. heparina. Primjenjuje se u bolusu tijekom 10 minuta, a ne smije se prekoračiti doza od 50mg. Kalijeve soli heparina povezane su s manje lokalnog krvarenja pri potkožnoj primjeni i imaju veću biološku raspoloživost u odnosu na natrijeve soli heparina. Ponekad se javlja trombocitopenija. Postoje dvije vrste heparinom inducirane trombocitopenije (HIT). Tip I je češći i benigne je naravi. Nastaje 1-5 dana nakon liječenja heparinom uzrokujući agregaciju ili raspad trombocita. Broj trombocita uglavnom ne pada ispod $100 \times 10^9/L$ i spontano se oporavlja nakon prekida terapije. HIT-2 se javlja znatno rjeđe (u 1%-3% bolesnika), 5-10 dana nakon terapije, te uzrokuje tešku trombocitopeniju ($<50 \times 10^9/L$). Uslijed stvaranja protutijela na kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 na površini endotelnih stanica, dolazi do oštećenja krvožilne stijenke te pokretanja imune reakcije što uzrokuje trombozu i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Zbog toga je potrebno odmah prekinuti heparinsku terapiju, te primijeniti jedan od sintetskih izravnih inhibitora trombina (lepirudin, hirudin ili argatroban). HIT-2 se dijagnosticira ELISA testovima i mjerenjem C-serotonina.

Heparin može uzrokovati hiperkalijemiju zbog smanjenog lučenja aldosterona. To se češće događa u bolesnika s šećernom bolesti, kroničnim bubrežnim zatajenjem,

metaboličkom acidozom, hiperkalemijom, te u bolesnika koji uzimaju lijekove koji štede kalij. Rizik od hiperkalemije se povećava duljinom trajanja terapije. Stoga se preporuča kontrola kalija prije terapije u rizičnih bolesnika, te u svih bolesnika liječenih heparinom dulje od 7 dana.

Rijetke su alergijske reakcije nakon primjene heparina u vidu urtikarije, astme, rinitisa, cijanoze, tjeskobe, vrućice, angioedema i anafilaktičkog šoka. Nakon dugotrajne primjene heparina (dulje od 6 mjeseci), najčešće za vrijeme trudnoće, opisani su slučajevi s značajnom demineralizacijom kostiju i alopecijom. Također su zabilježeni slučajevi prijelaznog, te povišenih vrijednosti jetrenih enzima koji se normaliziraju ubrzo nakon prekida terapije. Zbog povećanog oslobađanja lipoproteinske lipaze može se javiti i prolazna hiperlipidemija.

1.3. NISKOMOLEKULARNI HEPARINI

Niskomolekularni heparini nastaju kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom nefrakcioniranog heparina. Međusobno se razlikuju prema načinu proizvodnje, farmakokinetičkim karakteristikama i protuzgrušavajućim svojstvima. Klinički se ne mogu međusobno izmjenjivati.

Svi niskomolekularni heparini su natrijeve soli (ardeparin, certoparin, dalteparin, enoksaparin, reviparin, tinzaparin), osim nadroparina koji je kalcijeva sol. Prosječna im je molekularna masa od 4000-6000 daltona zbog čega se znatno manje vežu za plazmatske bjelancevine u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom (80,81). To je i razlog veće predvidljivosti protuzgrušavajućeg učinka. Standardizirani su prema protuzgrušavajućoj aktivnosti anti Xa i anti IIa. Djeluju povećavajući aktivnost antitrombina III za oko 1000 puta na FXa, a znatno manje na trombin zbog malog broja veznih mjesta tj. premale molekule što je neophodno za inhibiciju trombina, ali ne i za FXa. Omjer djelovanja anti Xa : anti IIa je 2:1 do 4:1 i ovisan je o distribuciji veličine molekule. U odnosu na nefrakcionirani heparin, primjenjuju se potkožno, jedanput ili dvaput na dan, jer imaju duži poluživot (2-4x), te veću bioraspodivnost (oko 95%). Također smanjuju viskoznost krvi, a time ujedno i sklonost tromboemboliji modificiranjem proteinske ovojnice eritrocitne membrane (82). Osim protuzgrušavajućeg, opisana su druga biološka djelovanja niskomolekularnih heparina kao inhibicija proliferacije stanica glatke muskulature žila,

povećanje permeabilnosti krvnih žila, te za sada manje razjašnjena uloga u prilagodbi upalnog procesa i apoptoze.

Najmanje jednako su učinkoviti i sigurni kao nefrakcionirani heparini uz manju učestalost nepoželjnih učinaka. Niskomolekularni heparini se izlučuju bubregom zbog čega se ne preporuča njihova primjena u bolesnika s bubrežnim zatajenjem obzirom da povećavaju rizik krvarenja. U tom slučaju moguće ih je davati jedino uz kontrolu aktivnosti anti Xa. Također se ne preporuča primjena niskomolekularnih heparina u bolesnika s tjelesnom težinom < od 40kg i > od 100kg osim također u slučaju praćenja terapijskog djelovanja tj. aktivnost anti Xa.. Obzirom da ne zahtjevaju rutinski laboratorijski nadzor, bolesnici ga mogu nakon kraće poduke sami primjenjivati kod kuće što je značajna prednost u odnosu na nefrakcionirani heparin.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Svrha rada je proširenje dosadašnjih spoznaja o vrijednostima slobodnog i ukupnog IFTP u bolesnika s dubokom venskom trombozom, te naročito razlike u njihovoj koncentraciji nakon primjene nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina. Oskudni su podaci o povezanosti ukupnog i slobodnog IFTP s APTV. Također nema podataka o povezanosti slobodnog i ukupnog IFTP prije i nakon terapije nefrakcioniranim i niskomolekularnim heparinom ovisno o dobi bolesnika. Zbog toga smo postavili slijedeće ciljeve istraživanja:

1. Ispitati postoje li razlike u vrijednostima slobodnog i ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim i niskomolekularnim heparinom
2. Ispitati postoji li povezanost vrijednosti IFTP (slobodnog i ukupnog) i APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim i niskomolekularnim heparinom
3. Ispitati postoje li razlike u vrijednostima slobodnog i ukupnog IFTP prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim i niskomolekularnim heparinom ovisno o dobi ispitanika

2.1.Hipoteze

1. Djelovanjem heparina dolazi do otpuštanja IFTP sa endotelnih stanica u cirkulaciju, te povećanja njegove vrijednosti u serumu i povećanog protuzgrušavajućeg učinka.
2. U bolesnika s DVT mogli bi očekivati snižene vrijednosti ukupnog i slobodnog IFTP budući da su snižene vrijednosti IFTP mogući rizični čimbenik za razvoj DVT.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje smo proveli u Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KB «Sestre milosrdnice» u Zagrebu.

Ispitanici

Ispitivanje je obuhvatilo 100 bolesnika koji su bili uzastopno upućeni na dvodimenzionalni obojeni dopler gdje im je dijagnosticirana DVT donjih udova. Prema tome uzorak možemo smatrati slučajnim. Obzirom na primjenjenu terapiju, bolesnike smo podjelili u dvije skupine, tj. skupinu nefrakcionirani heparin i skupinu nadroparin. U skupini nefrakcionirani heparin podjednak je broj muškaraca i žena (25), dok je u skupini nadroparin 30 žena (60%), a 20 (40%) muškaraca (tablica 1).

Tablica 1. Prikaz ispitanika prema spolu i terapijskoj skupini

Spol	Skupina nefrakcionirani heparin	Skupina nadroparin
Žene	25 (50%)	30 (60%)
Muškarci	25 (50%)	20 (40%)
Ukupno	50 (100%)	50 (100%)

Prema dobi, bolesnike smo podjelili u dvije skupine. U prvoj skupini su bolesnici od \leq 50 godina, a u drugoj skupini su bolesnici stariji od 50 godina (tablica 2).

Prosječna starost ispitanika u skupini nefrakcionirani heparin je 61 godina, a u skupini nadroparin 68 godina. U skupini nefrakcionirani heparin najmlađi ispitanik je imao 30 godina, a najstariji 80 godina, dok je u skupini nadroparin najmlađi imao 34, a najstariji 87 godina.

Tablica 2. Prikaz broja ispitanika prema dobnoj i terapijskoj skupini

Dobna skupina	Skupina nefrakcionirani heparin	Skupina nadroparin
\leq 50 godina	15 (30%)	11 (22%)
$>$ 50 godina	35 (70%)	39 (78%)
Ukupno	50 (100%)	50 (100%)

3.2. Postupci

U svih bolesnika (100) načinili smo slijedeću obradu: uzeti su anamnestički podaci, učinjen je fizikalni pregled uz rutinsku hematološku, (kompletna krvna slika) biokemijsku (šećer u krvi, kreatinin, jetrene transaminaze, laktat dehidrogenaza, elektroliti, alkalna fosfataza) i koagulacijsku obradu tj. za protrombinsko vrijeme (PV), APTV, fibrinogen, trombinsko vrijeme (TV), fibrin monomere (FM), AT III, fibrinolizu, d-dimere, mutaciju faktora V, protrombina 20210A, inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI 1) , metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR), rezistenciju na aktivirani protein C (APCR), lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska protutijela (acl), PC i PS, te homocistein u serumu. Također je učinjen EKG, RTG srca i pluća, UZV trbuha, te pregled ginekologa kod bolesnica, a urologa kod bolesnika.

Bolesnike smo metodom slučajnih uzoraka podijelili u dvije jednake skupine. Prvu skupinu (skupina nefrakcionirani heparin) od 50 bolesnika, liječili smo nefrakcioniranim heparinom (heparin-natrij, Heparin®, Belupo, Koprivnica, Hrvatska) i to na početku fiksnom dozom tj. 5000 i.j. intravenski u bolusu, a potom kontinuirano intravenskom infuzijom s infuzijskom pumpom 25 000 i.j. u 500 ml fiziološke otopine 21ml/h s ciljem postizanja terapijskih vrijednosti APTV-a koje su morale biti 1,5-2,5 puta veće od ishodišnih. Drugu skupinu (skupina nadroparin) od također 50 bolesnika, liječili smo niskomolekularnim heparinom (nadroparinom, Fraxiparine®- Sanofi, Pariz, Francuska) kojeg smo primjenili potkožno dvaput dnevno (svakih 12 sati) u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini tj. 0,1 ml/10kg tjelesne težine (tablica 3).

Tablica 3. Terapijske doze nadroparina za bolesnike s DVT prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina (kg)	Volumen lijeka koji se mora ubrizgati dvaput dnevno
< 50	0,4 ml
50-59	0,5 ml
60-69	0,6 ml
70-79	0,7 ml
80-89	0,8 ml
≥ 90	0,9 ml

Prije početka terapije (nulti trenutak) izmjerili smo vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP, te APTV. Iste smo parametre izmjerili 4 i 48 h poslije započete heparinske terapije. U bolesnika nije primijenjena kompresija elastičnim zavojem ili čarapom obzirom da se time mijenjaju vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP.

3.3. Uzimanje krvi i laboratorijska obrada

Bolesnicima je izvađen uzorak venske krvi iz kubitalne vene u epruvetu (vakum s K_3EDTA) za kvantitativnu analizu stanica periferne krvi. Venska krv za analizu ukupnog i slobodnog IFTP je sakupljena s antikoagulansom, 0,109 M natrijevim citratom, centrifugirana 10 min centrifugalnom snagom od 2 500 g, te odmah odvajan i zamrzavan sloj plazme (-25 °C) do analitičkog postupka. Za ostale analize zgrušavanja i fibrinolize krv je uzeta u epruete s također natrijevim citratom, dok je za biokemijske pretrage uzeta krv bez antikoagulansa.

Ukupni IFTP, kao i slobodni IFTP određivani su enzimimuno testovima za istraživačke namjene ASSERACHROM TOTAL TFPI odnosno ASSERACHROM FREE TFPI (Diagnostica STAGO, Asnières-sur-Seine, Francuska). Test paketi (kitovi) sadrže pripadajuće kalibracijske i kontrolne uzorke, reakcijske mikrotitarske pločice s jažicama obloženim mišjim monoklonalnim antitijelom, pripravke liofiliziranog sekundarnog monoklonalnog mišjeg antitijela na ukupni, odnosno slobodni IFTP. Sekundarno antitijelo obilježeno je (konjugirano) enzimom peroksidazom. Proizvođač reagensija je nestabilni supstrat ortofenildiamina priredio u formi tableta zaštićenih folijom od svjetla i vlage.

Princip testa je da monoklonska antitijela na protein IFTP adsorbirana na stijenkama jažica zajedno sa dodanim sekundarnim monoklonskim antitijelima obilježenim peroksidazom, stvaraju složeni kompleks s proteinom IFTP iz dodane plazme. IFTP se tako nađe u sendviču dvaju antitijela, a višak sekundarnog antitijela odstrani se višekratnim ispiranjem jažica s puferom. Dodatkom supstrata ortofenildiamina enzim peroksidaza iskazuje svoja specifična katalitička svojstva razlažući supstrat. Reakcija se zapaže kao nastajanje boje u zadanom vremenu nakon kojeg se kemizam zaustavlja dodatkom sumporne kiseline. Intenzitet nastale žute boje koja se mjeri spektrofotometrijski ($\lambda = 492$ nm) proporcionalan je koncentraciji IFTP. Na temelju kalibracijske nelinearne krivulje konstruirane u log-log koordinatnom sustavu iz pet različitih koncentracija kalibratora, sadržaj IFTP može se izraziti kao numerička vrijednost u fizikalnoj veličini ng/mL ili $\mu\text{g/L}$.

Razvijena reakcijska boja mjerena je na specijalnom fotometru za čitanje mikrotitarskih pločica Humareader (Human GmbH, Wiesbaden, Njemačka).

Kvantitativna analiza stanica periferne krvi učinjena je na automatskom hematološkom brojaču Beckman Coulter HmX.

Pretrage zgrušavanja: PV, APTV, TV, fibrinogen, PAI-1, i PS učinjene su na automatskom koagulometru Behring coagulation timer (BCT) koji kao metodu koristi koagulometriju.

PC i AT III učinjeni su na istom analizatoru, ali fotometrijski s kromogenim supstratima.

Fibrinoliza je određena euglobinskim testom, a fibrin monomeri etanolskim testom.

Biokemijske pretrage učinjene su na automatskom analitičkom sustavu Olympus 3700 pri čemu su sve korištene metode bile preporučene analitičke metode Hrvatske komore medicinskih biokemičara .

3.4. Statistička obrada podataka

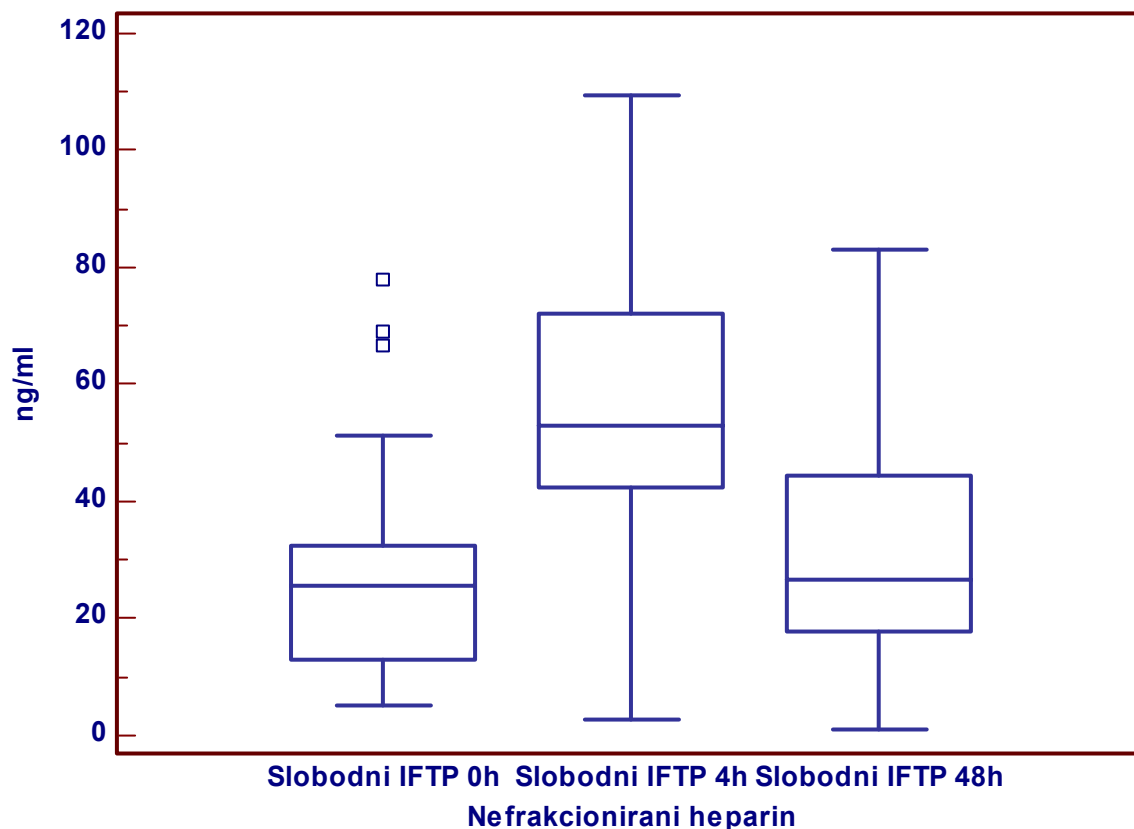
U statističkoj obradi napravljena je deskriptivna analiza s obzirom na tražene parametre, te Smirnov-Kolmogorovljev test za normalnost distribucije. S obzirom na distribuciju podataka koja ne slijedi normalnu, u daljnjoj analizi su primjenjeni neparametrijski testovi. Pri analizi razlika između skupina kao i prema dobnoj podjeli koristio se Mann-Whitney test, dok se pri analizi koja uključuje ponavljana mjerenja koristio Wilcoxonov test (83). P vrijednosti manje od 0,05 se smatraju statistički značajnim. U analizi je korištena programska podrška MedCalc v.9.3. Rezultati su prikazani tablično i grafički.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 100 bolesnika s DVT koja je potvrđena dvodimenzionalnim obojenim doplerom. Bolesnike smo obzirom na primjenjenu terapiju podjelili u skupinu nefrakcionirani heparin i skupinu nadroparin. U svakoj je skupini bilo 50 ispitanika. U skupini nefrakcionirani heparin je podjednak broj žena i muškaraca, dok je u skupini nadroparin bilo 30 (60%) žena i 20 (40%) muškaraca. Bolesnike smo također obzirom na dob podjelili na one s ≤ 50 godina i starije od 50 godina. U mlađoj skupini je bilo 26 ispitanika (15 liječeno nefrakcioniranim heparinom, a 11 nadroparinom), a u starijoj 74 ispitanika (35 liječeno nefrakcioniranim heparinom, a 39 nadroparinom).

Prikazani su rezultati analize vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP-a prije i za vrijeme terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom.. Također su prikazani rezultati povezanosti koncentracije slobodnog i ukupnog IFTP-a s APTV, te razlike u vrijednostima slobodnog i ukupnog IFTP-a prije i za vrijeme terapije ovisno o dobi ispitanika (≤ 50 godina i > 50 godina) u skupinama bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom.

Slika 3. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom



Tablica 4. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
Slobodni IFTP 0 h	50	25.750	17.683 -30.105	5.000	78.100	13.000 -32.500
Slobodni IFTP 4 h	50	52.850	46.802 -66.582	2.800	109.400	42.400 -72.000
Slobodni IFTP 48h	50	26.500	20.577 -34.217	0.900	83.000	17.900 -44.400

Statistička razlika (Wilcoxon test):

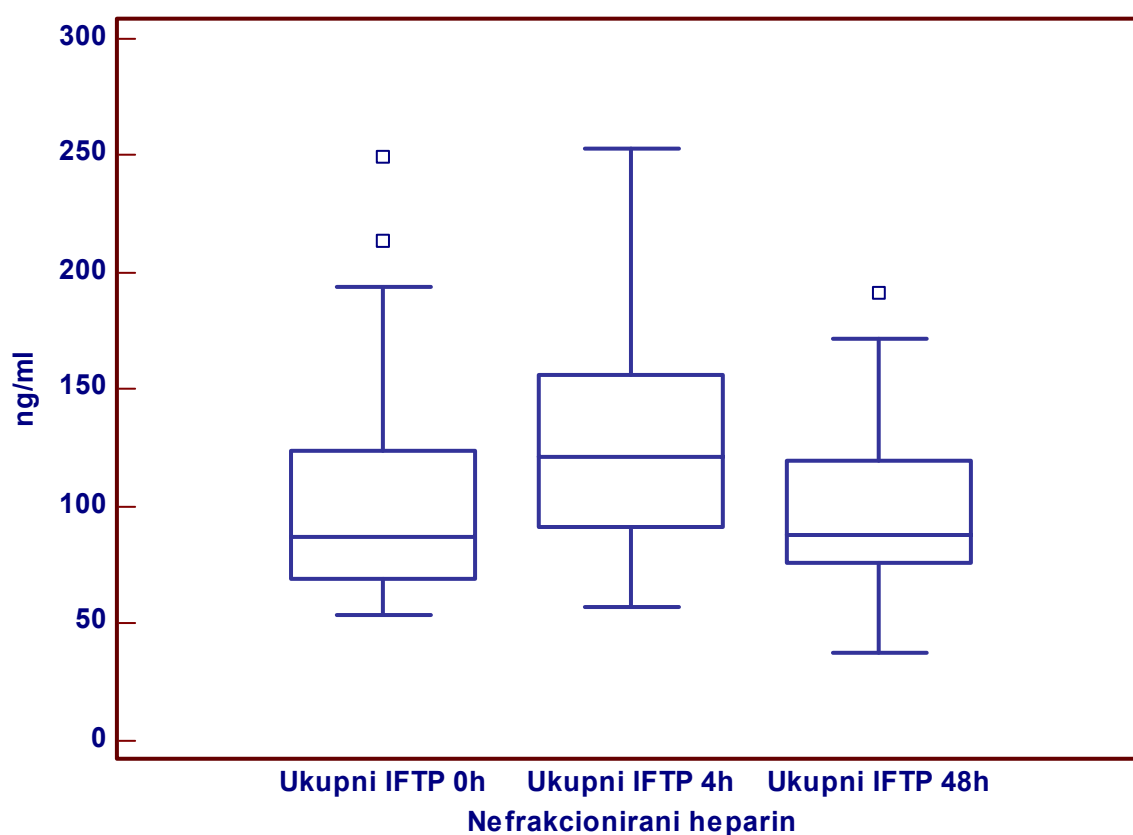
Slobodni IFTP 0 h - Slobodni IFTP 4 h, $P < 0,001$

Slobodni IFTP 0 h - Slobodni IFTP 48 h, $P = 0,390$

Slobodni IFTP 4 h - Slobodni IFTP 48 h, $P < 0,001$

Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP u bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom prije i 4 h poslije terapije ($P < 0,001$). Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije i 48 h poslije terapije ($P = 0,390$), dok je statistički značajna razlika u vrijednostima mjerenim 4 i 48 h nakon terapije nefrakcioniranim heparinom ($P < 0,001$).

Slika 4. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom



Tablica 5. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
Ukupni IFTP 0 h	50	87.500	75.272 -98.169	53.600	249.400	69.100 -124.100
Ukupni IFTP 4 h	50	121.200	106.583 -140.090	57.300	252.600	91.400 -156.200
Ukupni IFTP 48h	50	87.700	82.253 -99.909	37.600	191.500	76.400 -119.600

Statistička razlika (Wilcoxon test):

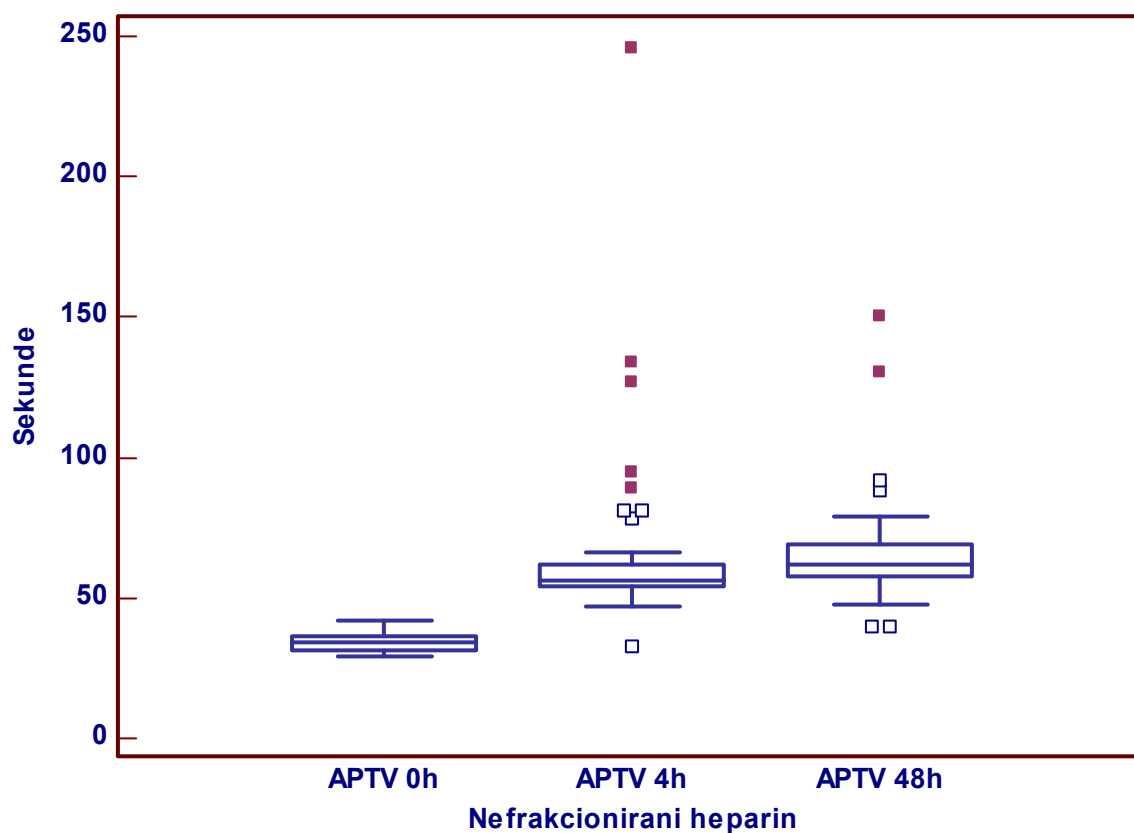
Ukupni IFTP 0 h - Ukupni IFTP 4 h, $P=0,001$

Ukupni IFTP 0 h - Ukupni IFTP 48 h, $P=0,775$

Ukupni IFTP 4 h - Ukupni IFTP 48 h, $P<0,001$

Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP u bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom prije i 4 h poslije terapije ($P=0,001$). Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 48 h poslije terapije ($P=0,775$), dok postoji statistički značajna razlika u vrijednostima mjerenim 4 i 48 h poslije terapije nefrakcioniranim heparinom ($P<0,001$).

Slika 5. Grafički prikaz vrijednosti APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom



Tablica 6. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
APTV 0 h	50	34.000	32.000 -36.000	29.000	42.000	31.000 -36.000
APTV 4 h	50	56.000	55.765 -59.000	33.000	246.000	54.000 -62.000
APTV 48h	50	62.000	59.000 -64.235	40.000	150.000	58.000 -69.000

Statistička razlika (Wilcoxon test):

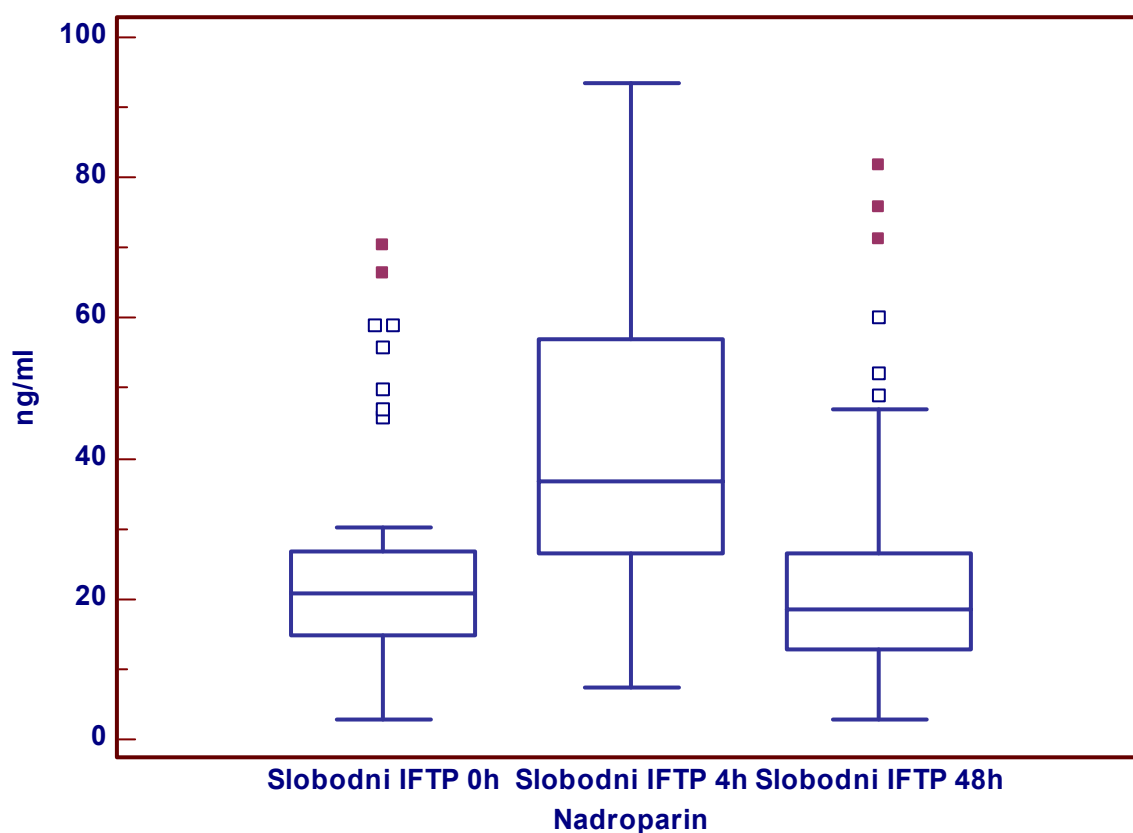
APTV 0 h - APTV 4 h, $P < 0,001$

APTV 0 h - APTV 48 h, $P < 0,001$

APTV 4 h - APTV 48 h, $P = 0,045$

U bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima APTV mjerenim prije i 4 h poslije terapije ($P < 0,001$). Također je nađena statistički značajna razlika između vrijednosti APTV prije i 48 h poslije terapije nefrakcioniranim heparinom ($P < 0,001$), te između vrijednosti APTV 4 i 48 h poslije terapije nefrakcioniranim heparinom u bolesnika s DVT ($P = 0,045$).

Slika 6. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom



Tablica 7. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
Slobodni IFTP 0 h	50	20.750	16.830 -23.500	2.800	70.500	14.900 -26.800
Slobodni IFTP 4 h	50	36.800	29.959 -48.717	7.400	93.500	26.600 -57.000
Slobodni IFTP 48h	50	18.450	14.236 -21.700	2.900	81.900	12.900 -26.600

Statistička razlika (Wilcoxon test):

Slobodni IFTP 0 h - Slobodni IFTP 4 h, $P < 0,001$

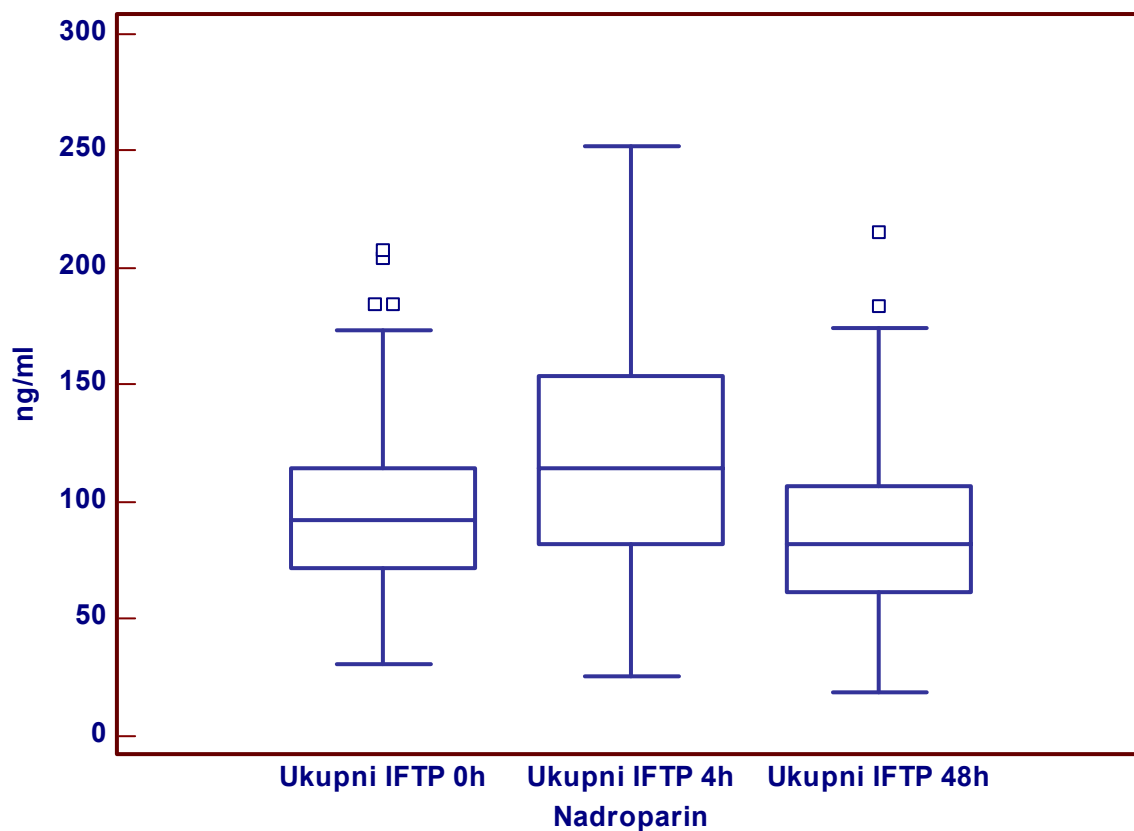
Slobodni IFTP 0 h - Slobodni IFTP 48 h, $P = 0,437$

Slobodni IFTP 4 h - Slobodni IFTP 48 h, $P < 0,001$

Statistički značajna razlika je pronađena u bolesnika s DVT između vrijednosti slobodnog IFTP prije i 4 h poslije, te 4 i 48 h poslije terapije nadroparinom ($P < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije i 48 h poslije terapije nadroparinom ($P = 0,437$).

Slika 7. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom



Tablica 8. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
Ukupni IFTP 0 h	50	92.000	77.112 -103.193	31.100	207.400	71.500 -114.500
Ukupni IFTP 4 h	50	114.150	96.649 -134.600	25.900	252.500	81.700 - 154.000
Ukupni IFTP 48h	50	82.000	71.943 -99.888	18.500	215.300	61.500 -107.000

Statistička razlika (Wilcoxon test):

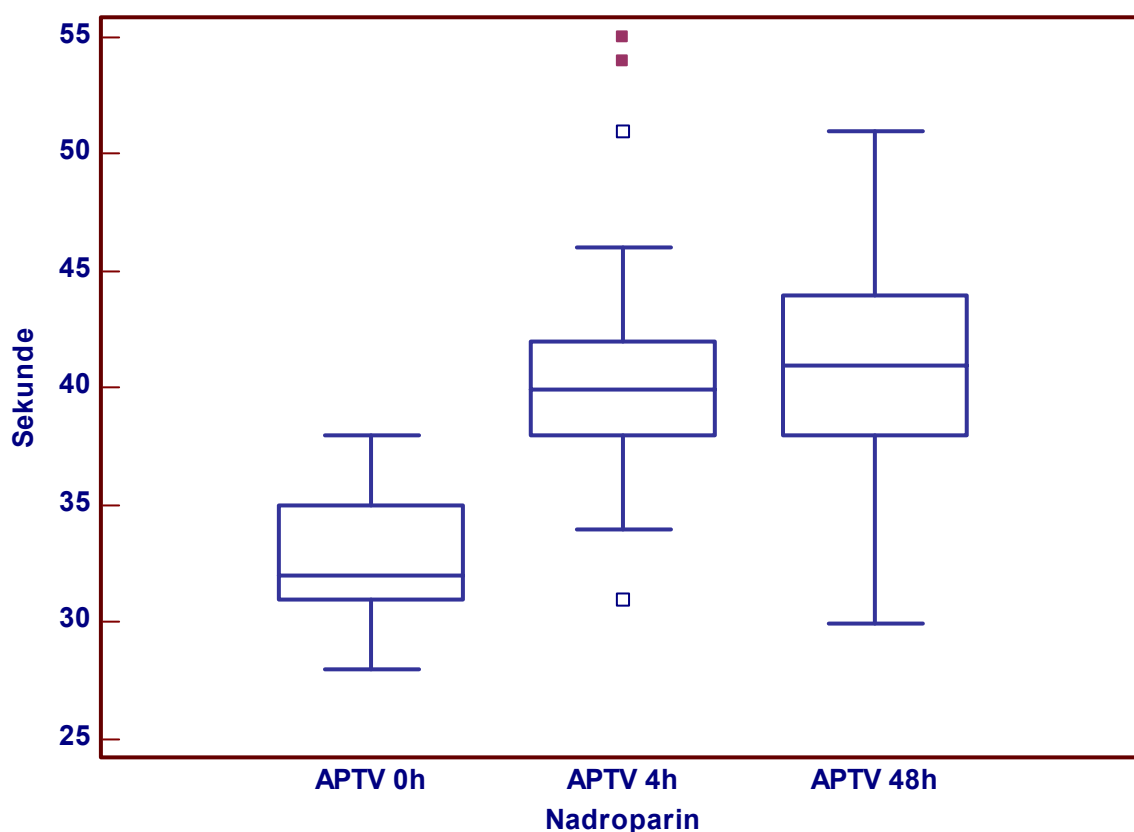
Ukupni IFTP 0 h - Ukupni IFTP 4 h, $P < 0,001$

Ukupni IFTP 0 h - Ukupni IFTP 48 h, $P = 0,021$

Ukupni IFTP 4 h - Ukupni IFTP 48 h, $P < 0,001$

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 4 h poslije, te 4 i 48 h poslije terapije nadroparinom u bolesnika s DVT ($P < 0,001$). Također je nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 48 h poslije terapije nadroparinom ($P = 0,021$).

Slika 8. Grafički prikaz vrijednosti APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom



Tablica 9. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

	N	Medijan	95% interval pouzdanosti	Najmanja vrijednost	Najviša vrijednost	Interkvartilni raspon
APTV 0 h	50	32.000	31.000 -34.000	28.000	38.000	31.000 -35.000
APTV 4 h	50	40.000	38.000 -41.000	31.000	55.000	38.000 -42.000
APTV 48h	50	41.000	38.765 -42.000	30.000	51.000	38.000 -44.000

Statistička razlika (Wilcoxon test):

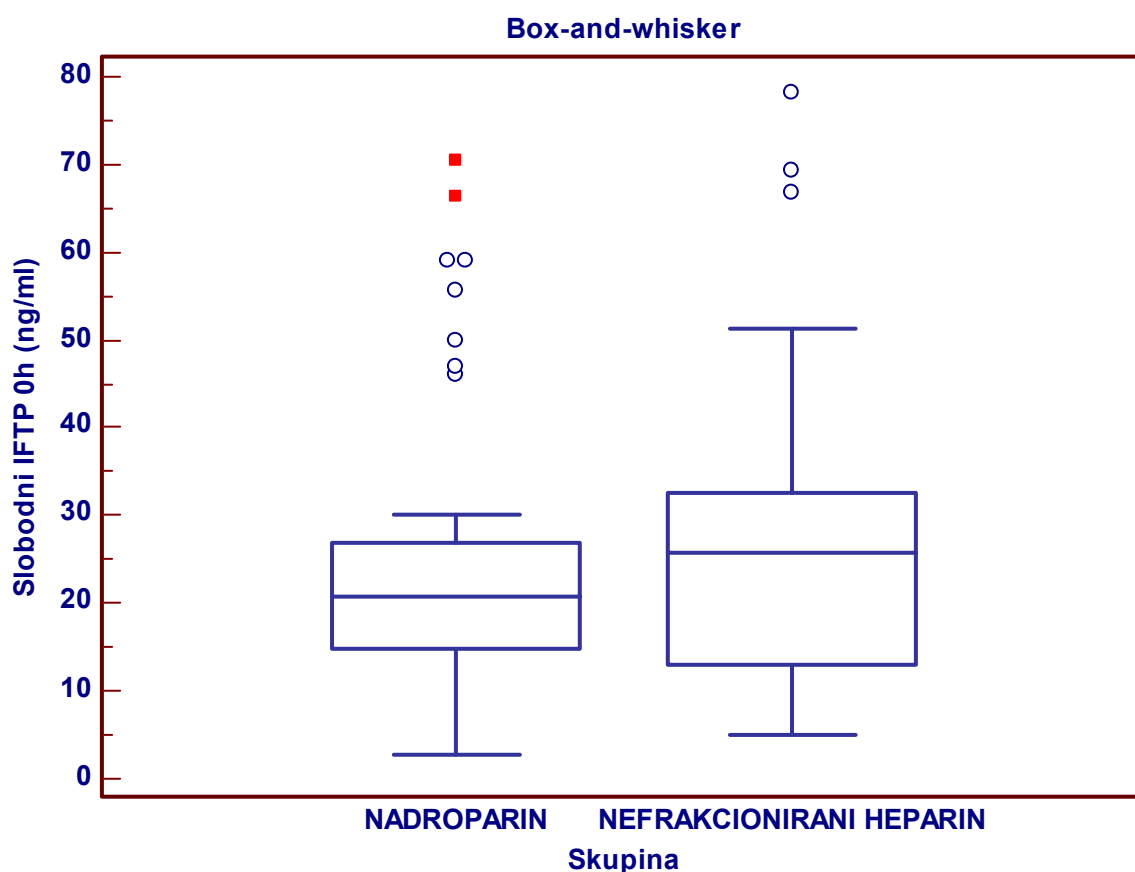
APTV 0 h - APTV 4 h, $P < 0,001$

APTV 0 h - APTV 48 h, $P < 0,001$

APTV 4 h - APTV 48 h, $P = 0,397$

U bolesnika s DVT liječenih nadroparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima APTV prije i 4 h poslije, te prije i 48 h poslije terapije ($P < 0,001$). Ne postoji statistički značajna razlika između vrijednosti APTV 4 i 48 h nakon terapije nadroparinom u bolesnika s DVT ($P = 0,397$).

Slika 9. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



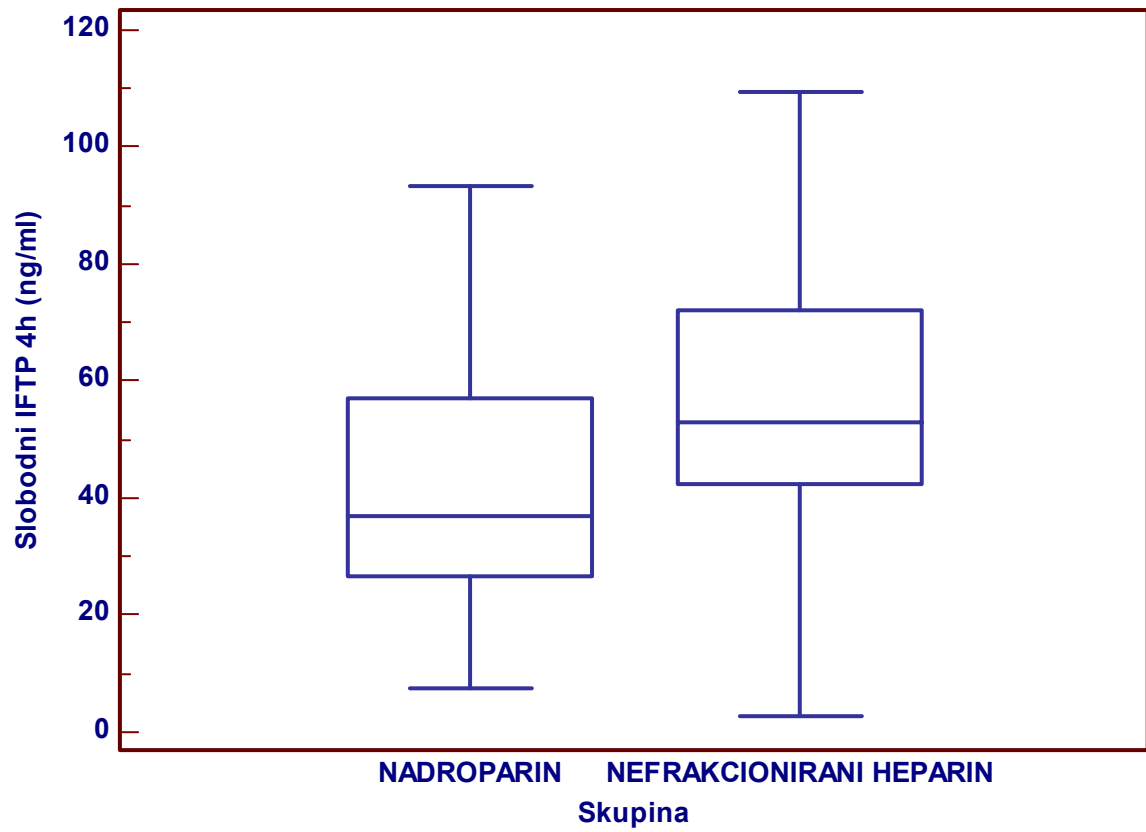
Tablica 10. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	2,8000	5,0000
Najveća vrijednost	70,5000	78,1000
Medijan	20,7500	25,7500
95% interval pouzdanosti	16,8296-23,5000	17,6827-30,1050
Interkvartilni raspon	14,9000-26,8000	13,0000-32,5000
Prosječni rank prve skupine	47,6200	
Prosječni rank druge skupine	53,3800	
Z statistika	-0,992710	
Značajnost	P=0,3209	

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije terapije (P=0,3209).

Slika 10. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



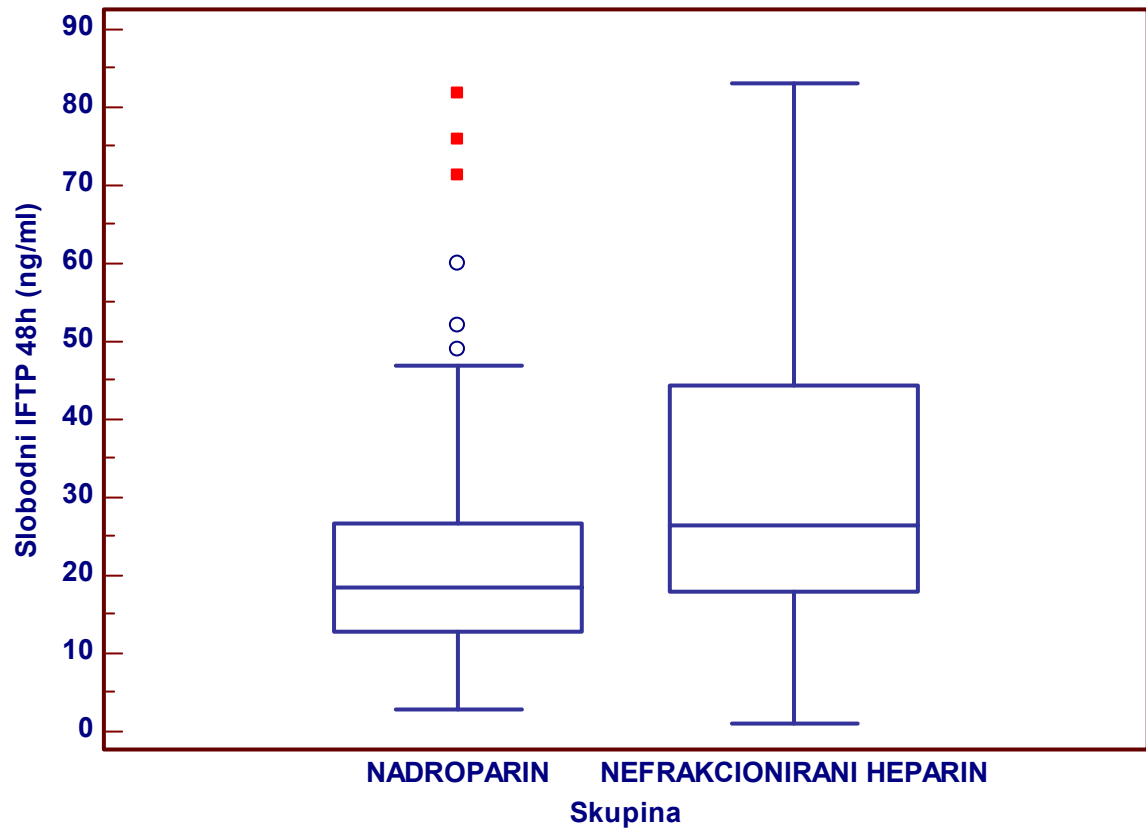
Tablica 11. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	7,4000	2,8000
Najveća vrijednost	93,5000	109,4000
Medijan	36,8000	52,8500
95% interval pouzdanosti	29,9592-48,7173	46,8023-66,5816
Interkvartilni raspon	26,6000-57,0000	42,4000-72,0000
Prosječni rank prve skupine	41,7700	
Prosječni rank druge skupine	59,2300	
Z statistika	-3,009152	
Značajnost	P=0,0026	

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 4 h poslije terapije između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,0026).

Slika 11. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 12. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

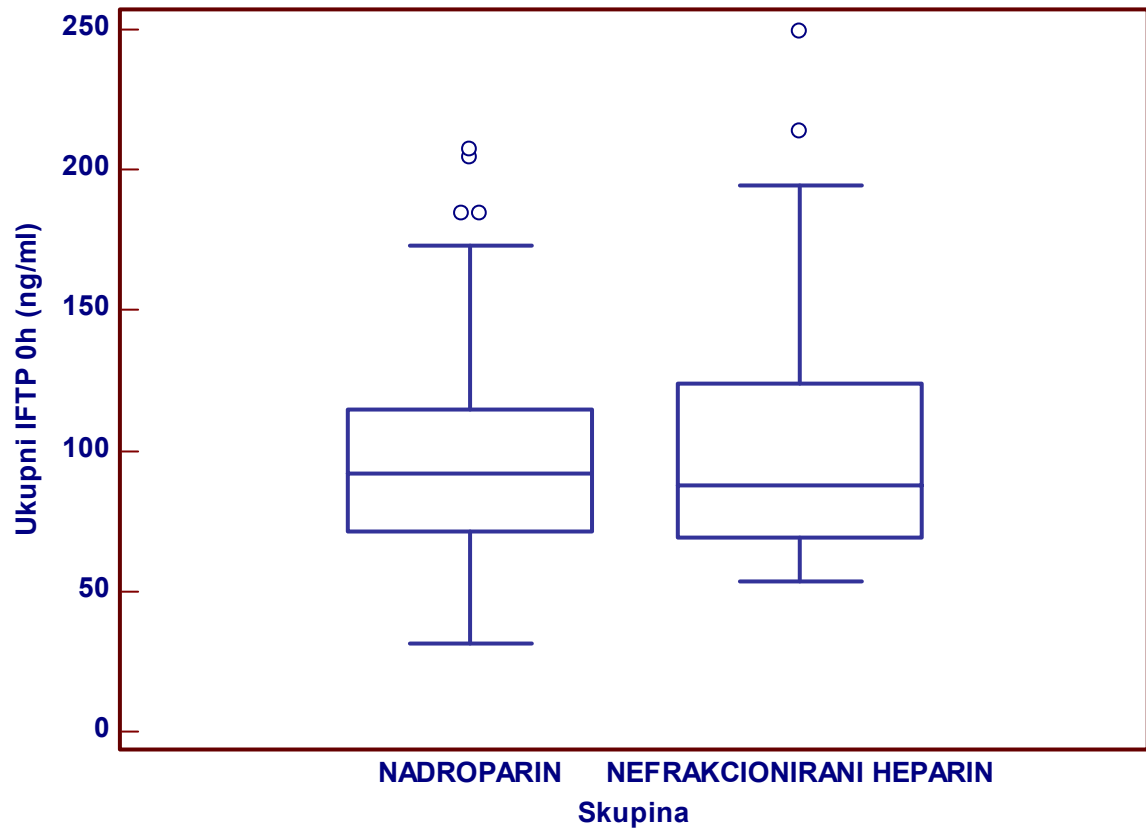
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	2,9000	0,9000
Najveća vrijednost	81,9000	83,0000
Medijan	18,4500	26,5000
95% interval pouzdanosti	14,2358-21,7000	20,5765-34,2173
Interkvartilni raspon	12,9000-26,6000	17,9000-44,4000

Prosječni rank prve skupine	42,7400
Prosječni rank druge skupine	58,2600
Z statistika	-2,674802
Značajnost	P=0,0075

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,0075).

Slika 12. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 13. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

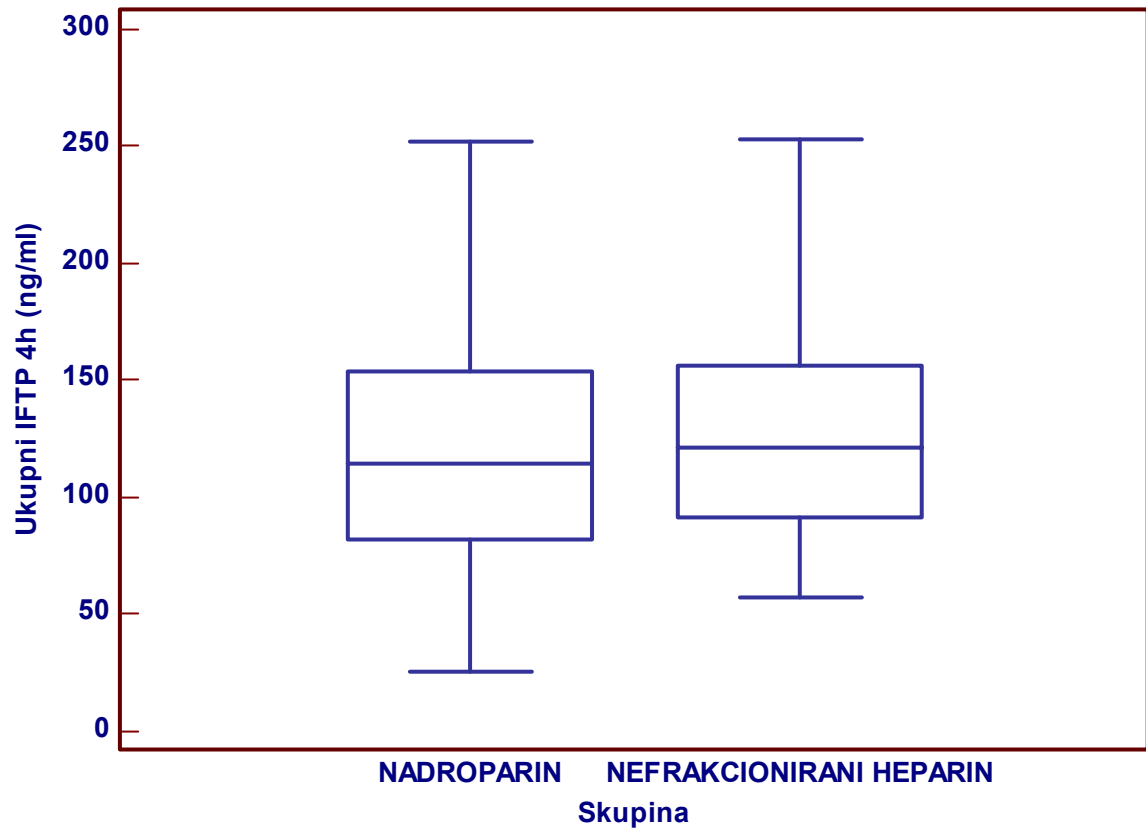
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	31,1000	53,6000
Najveća vrijednost	207,4000	249,4000
Medijan	92,0000	87,5000
95% interval pouzdanosti	77,1123-103,1927	75,2715-98,1693
Interkvartilni raspon	71,5000-114,5000	69,1000-124,1000

Prosječni rank prve skupine	50,4100
Prosječni rank druge skupine	50,5900
Z statistika	-0,0310222
Značajnost	P=0,9753

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije terapije između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,9753).

Slika 13. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 14. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

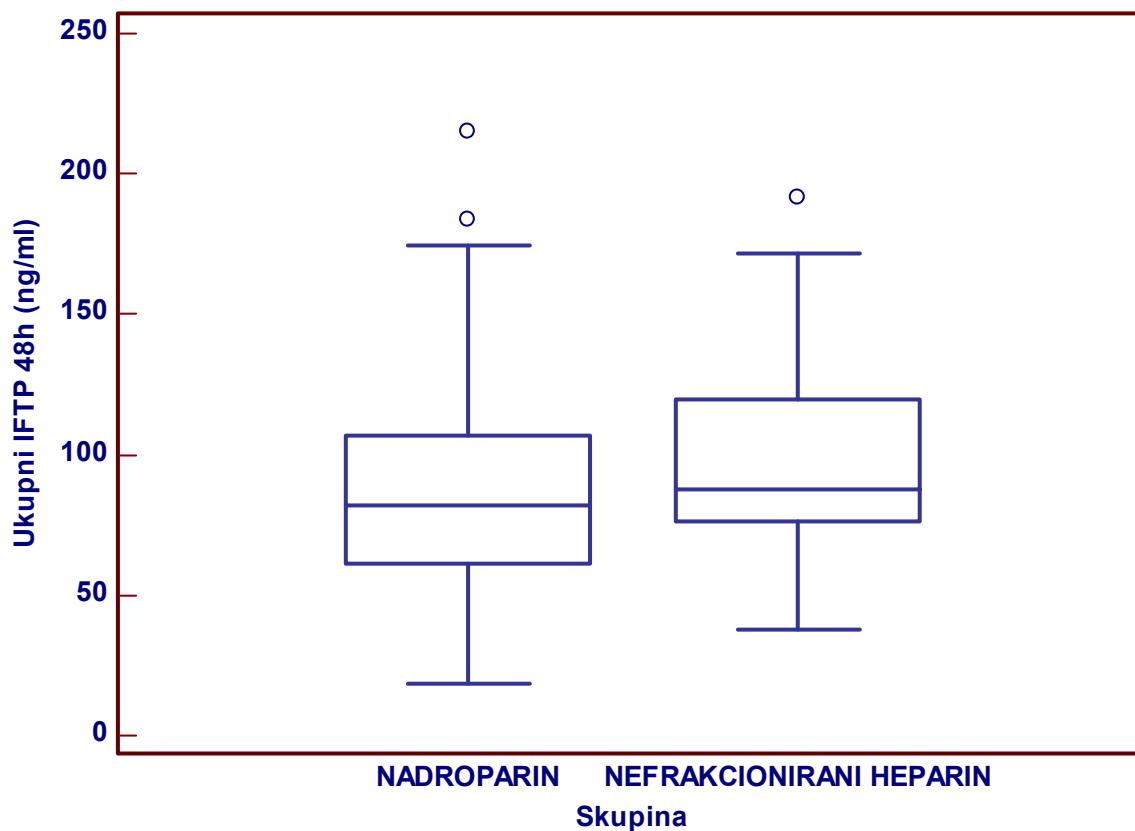
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	25,9000	57,3000
Najveća vrijednost	252,5000	252,6000
Medijan	114,1500	121,2000
95% interval pouzdanosti	96,6492-134,6000	106,5827-140,0905
Interkvartilni raspon	81,7000-154,0000	91,4000-156,2000

Prosječni rank prve skupine	48,6500
Prosječni rank druge skupine	52,3500
Z statistika	-0,637678
Značajnost	P=0,5237

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 4 h nakon terapije (P=0,5237).

Slika 14. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 15. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

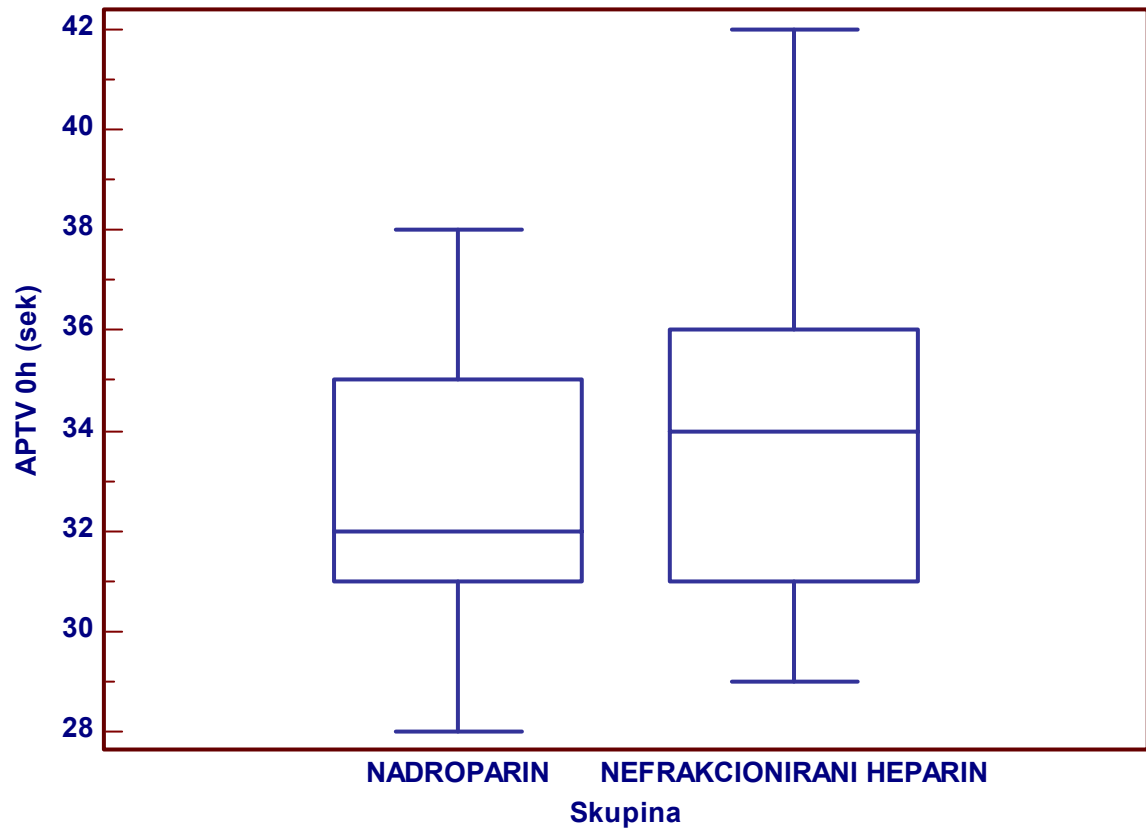
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	18,5000	37,6000
Najveća vrijednost	215,3000	191,5000
Medijan	82,0000	87,7000
95% interval pouzdanosti	71,9430-99,8877	82,2531-99,9089
Interkvartilni raspon	61,5000-107,0000	76,4000-119,6000

Prosječni rank prve skupine	46,9000
Prosječni rank druge skupine	54,1000
Z statistika	-1,240888
Značajnost	P=0,2146

Nije nađena statistički značajna u vrijednostima ukupnog IFTP 48 h poslije terapije između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,2146).

Slika 15. Grafički prikaz vrijednosti APTV prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 16. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

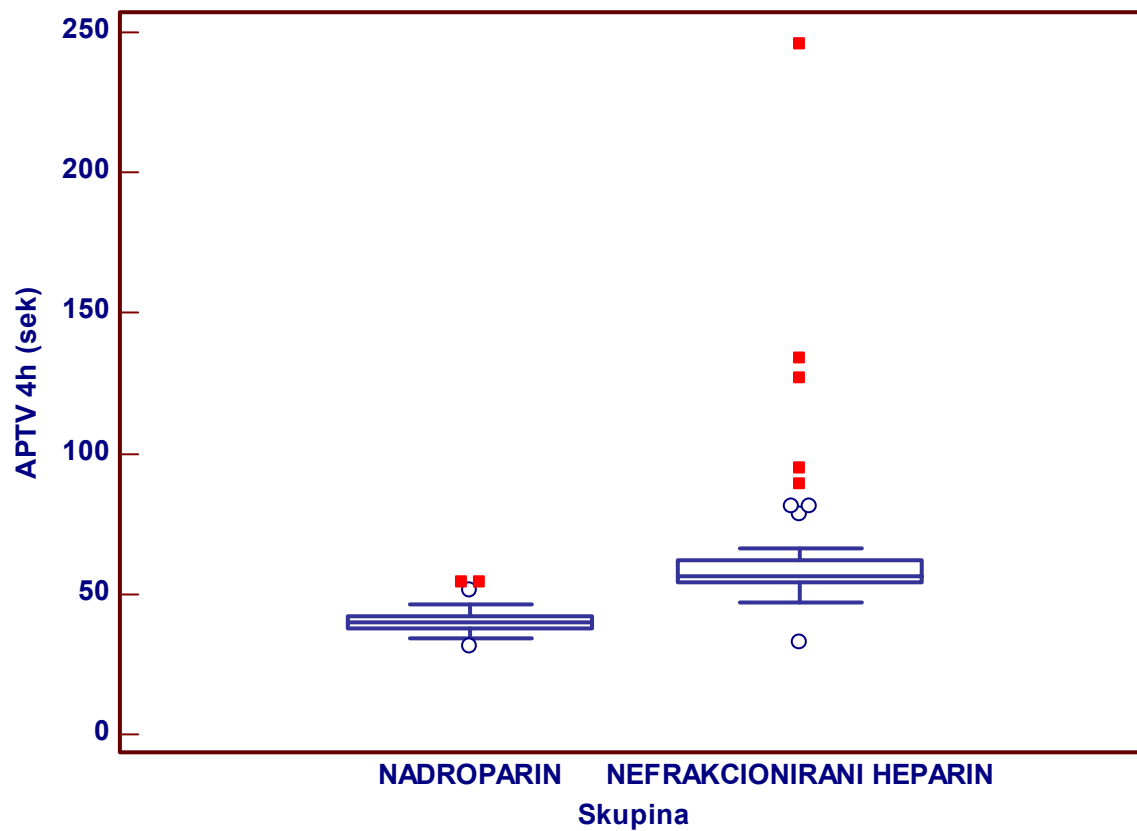
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	APTV 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	APTV 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	28,0000	29,0000
Najveća vrijednost	38,0000	42,0000
Medijan	32,0000	34,0000
95% interval pouzdanosti	31,0000-34,0000	32,0000-36,0000
Interkvartilni raspon	31,0000-35,0000	31,0000-36,0000

Prosječni rank prve skupine	44,0900
Prosječni rank druge skupine	56,9100
Z statistika	-2,209469
Značajnost	P=0,0271

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima APTV prije terapije (P=0,0271).

Slika 16. Grafički prikaz vrijednosti APTV 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 17. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

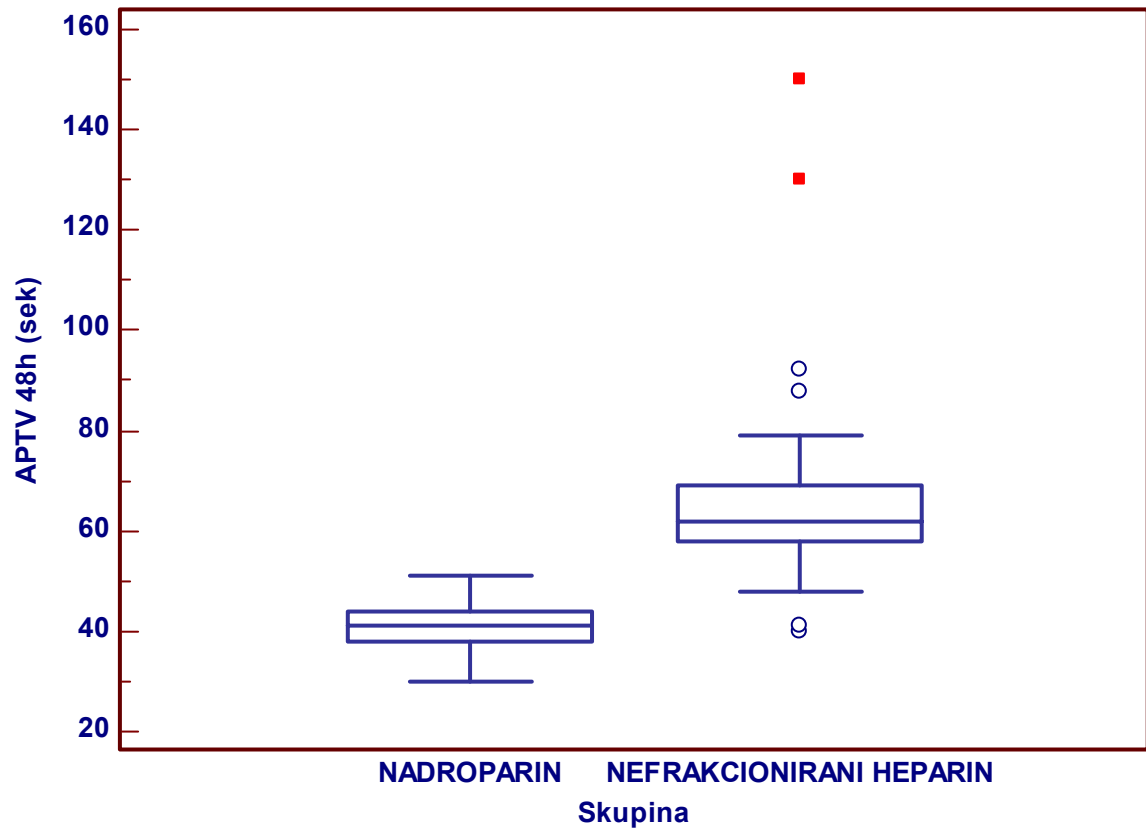
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	APTV 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	APTV 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	31,0000	33,0000
Najveća vrijednost	55,0000	246,0000
Medijan	40,0000	56,0000
95% interval pouzdanosti	38,0000-41,0000	55,7654-59,0000
Interkvartilni raspon	38,0000-42,0000	54,0000-62,0000

Prosječni rank prve skupine	27,1500
Prosječni rank druge skupine	73,8500
Z statistika	-8,048535
Značajnost	P<0,0001

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima APTV 4h poslije terapije (P<0,0001).

Slika 17. Grafički prikaz vrijednosti APTV 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 18. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

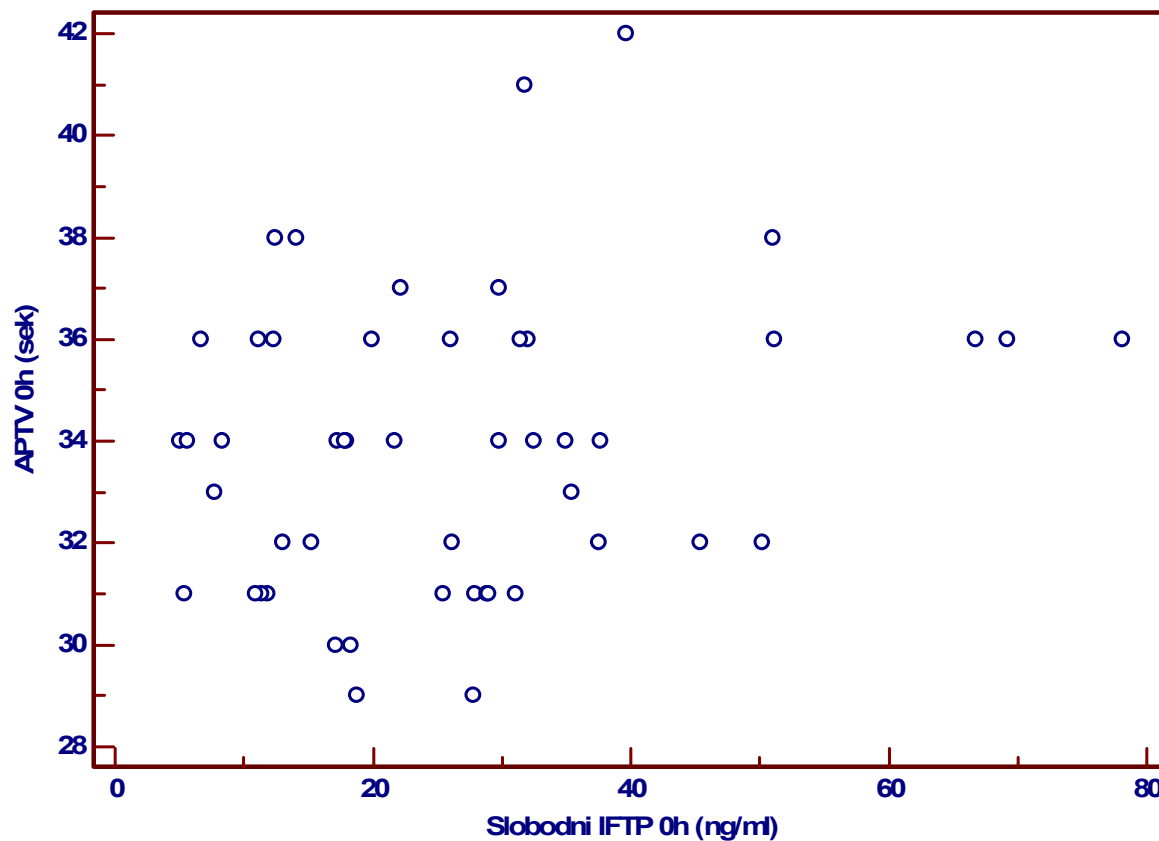
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	APTV 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	APTV 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	50	50
Najmanja vrijednost	30,0000	40,0000
Najveća vrijednost	51,0000	150,0000
Medijan	41,0000	62,0000
95% interval pouzdanosti	38,7654-42,0000	59,0000-64,2346
Interkvartilni raspon	38,0000-44,0000	58,0000-69,0000

Prosječni rank prve skupine	26,6600
Prosječni rank druge skupine	74,3400
Z statistika	-8,217433
Značajnost	P<0,0001

Između skupina bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima APTV 48 h poslije terapije ($P<0,0001$).

Slika 18. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom



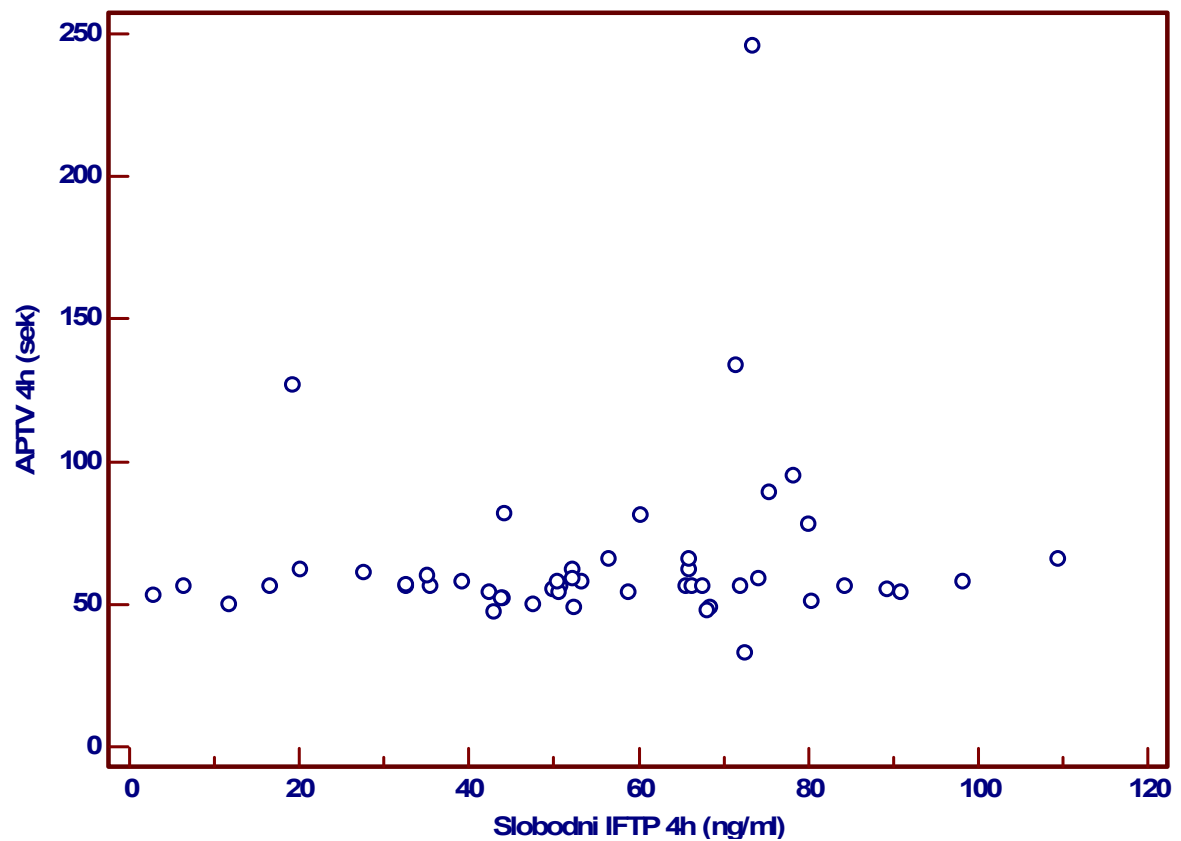
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,225

Značajnost; $P=0,1146$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,0565 do 0,474

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom ($P=0,1146$).

Slika 19. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom



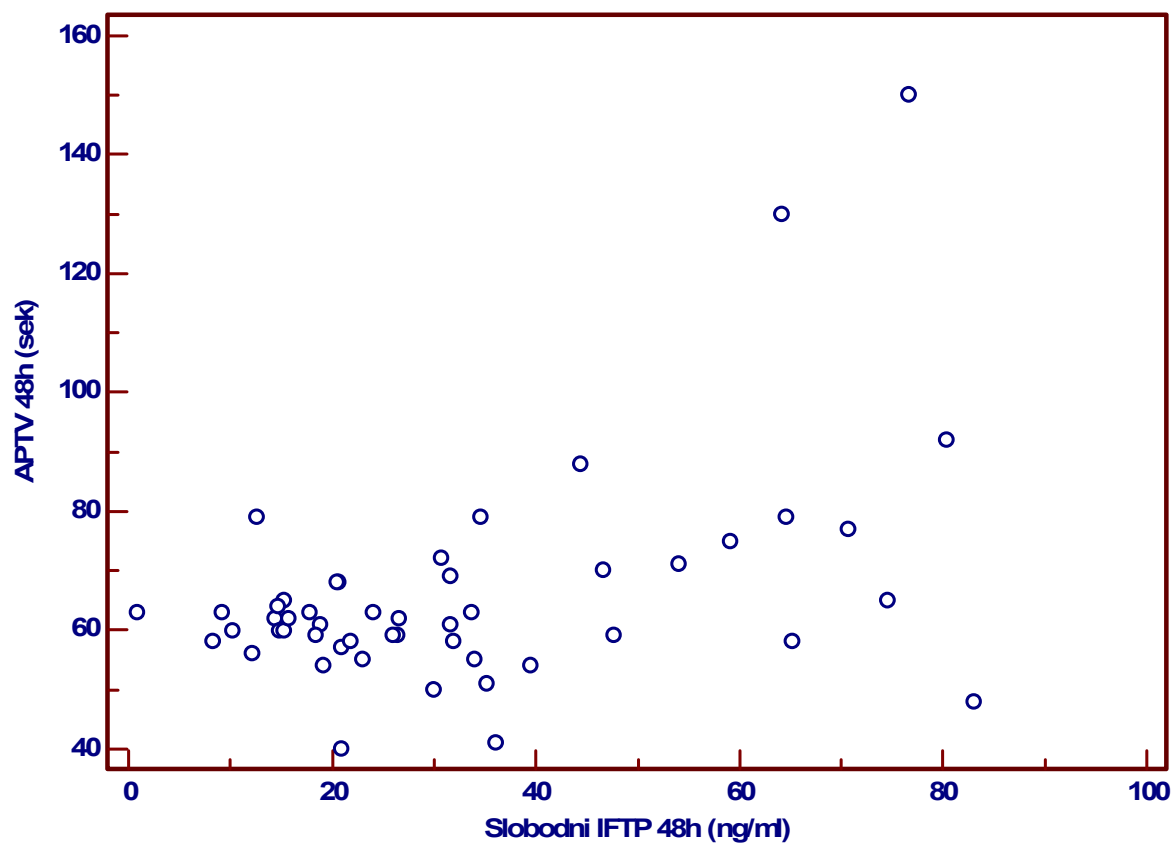
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,137

Značajnost; $P=0,3362$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,147 do 0,400

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom ($P=0,3362$).

Slika 20. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom



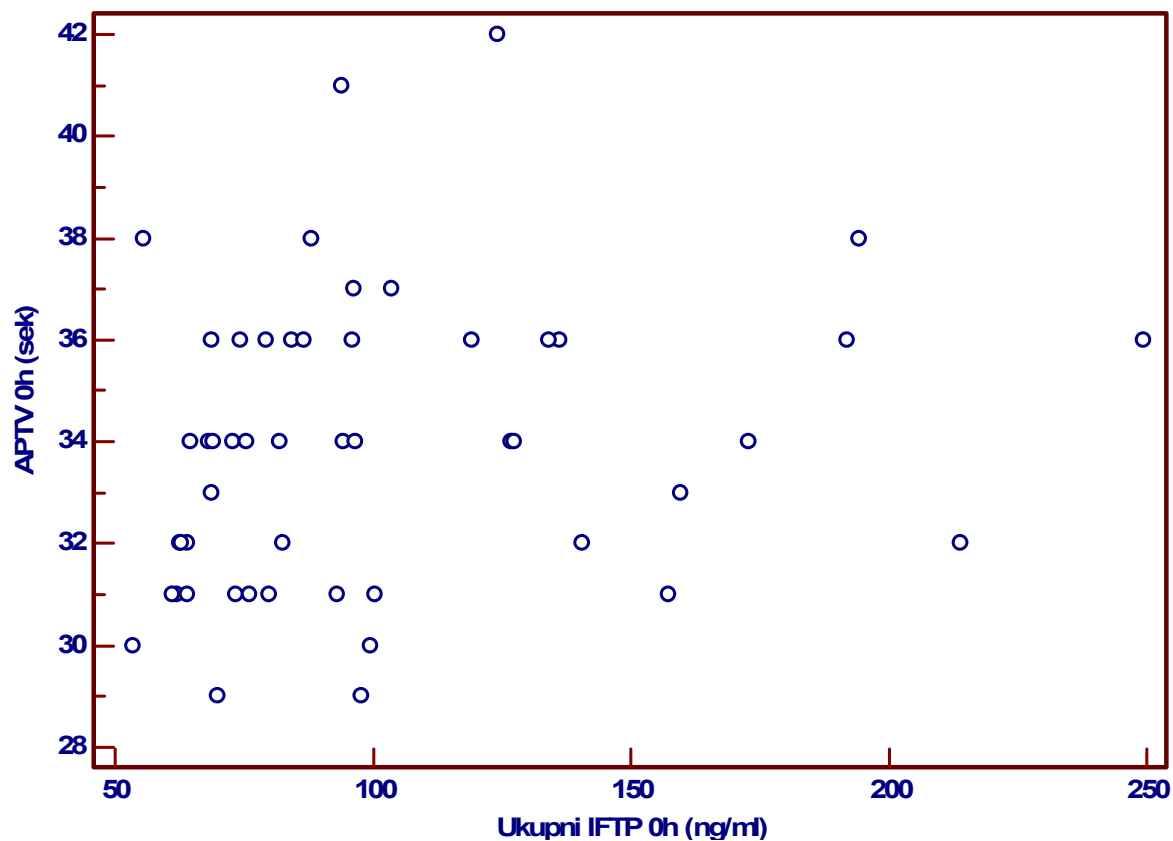
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,213

Značajnost; $P=0,1361$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,0695 do 0,464

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom ($P=0,1361$).

Slika 21. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom



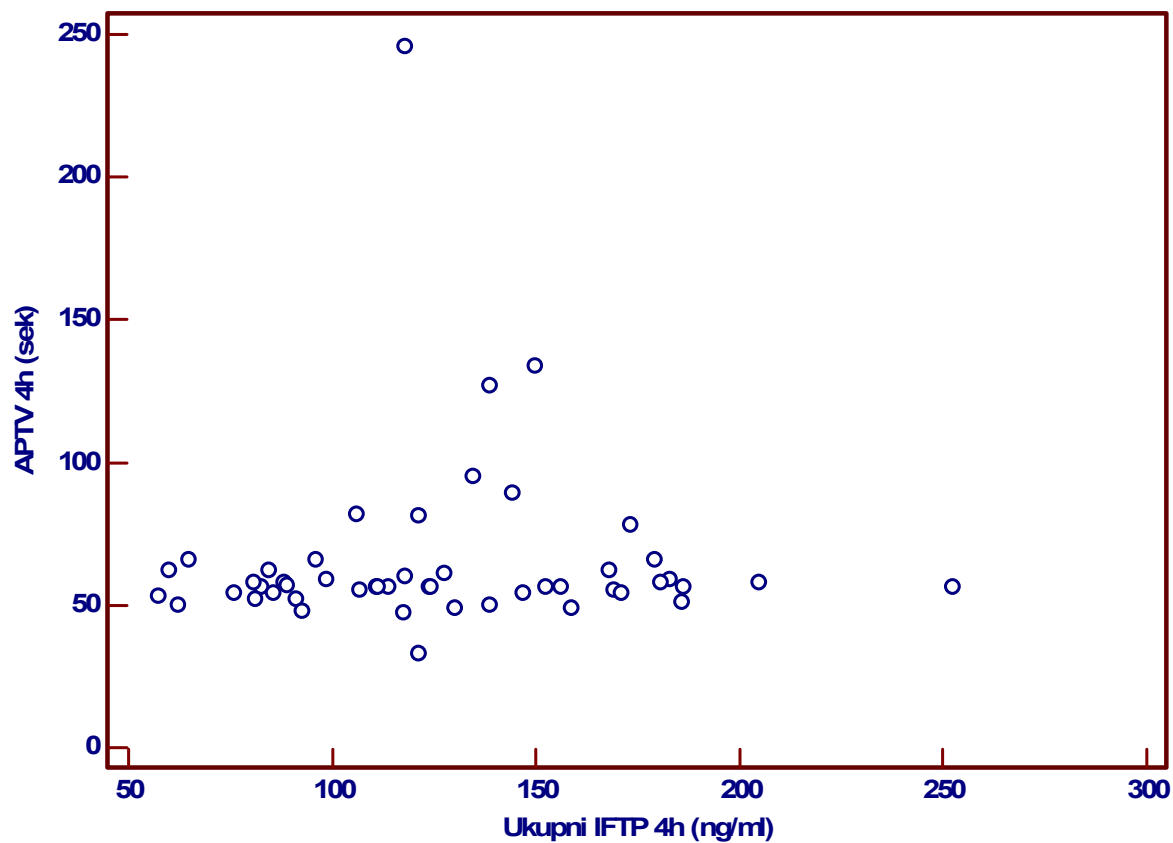
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,284

Značajnost; P=0,0468

95% interval pouzdanosti za ρ 0,00611 do 0,521

Zabilježena je statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom (P=0,0468).

Slika 22. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom



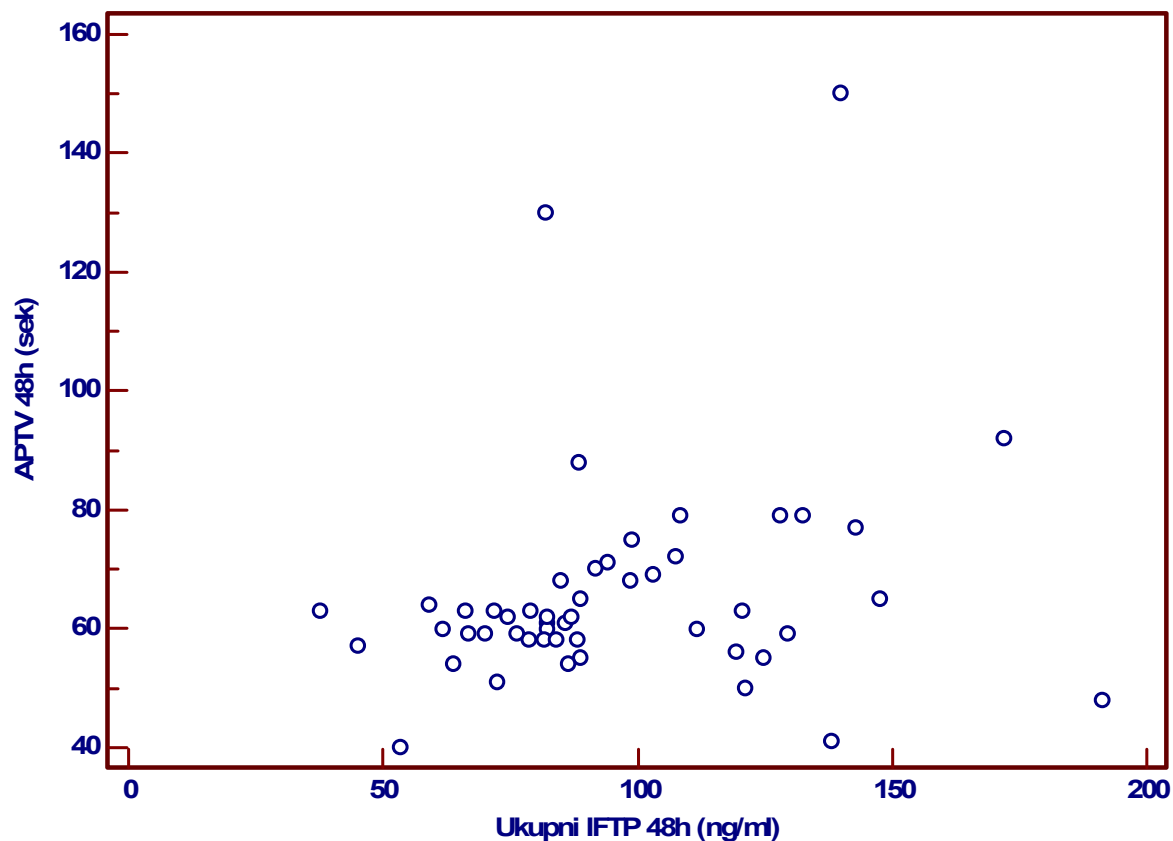
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,0979

Značajnost; $P=0,4934$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,186 do 0,366

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom ($P=0,4934$).

Slika 23. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom



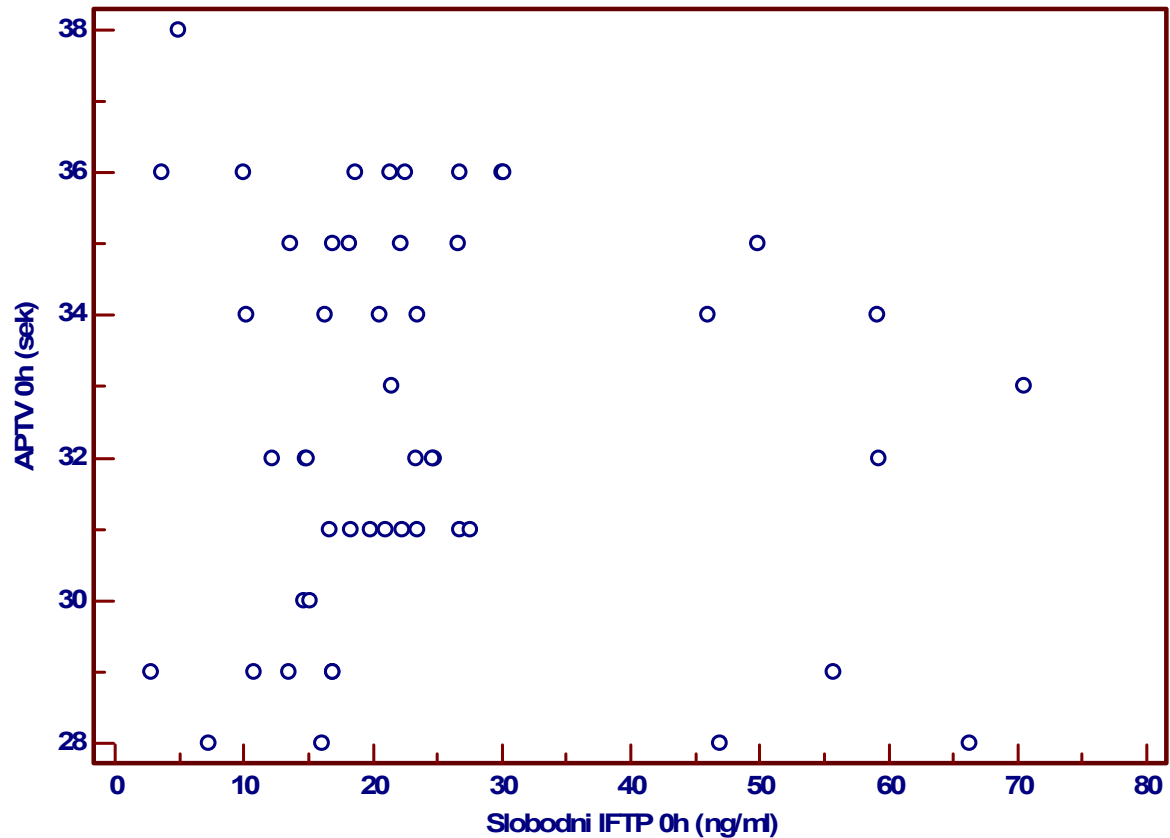
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,276

Značajnost; $P=0,0530$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,00214 do 0,515

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom ($P=0,0530$).

Slika 24. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom



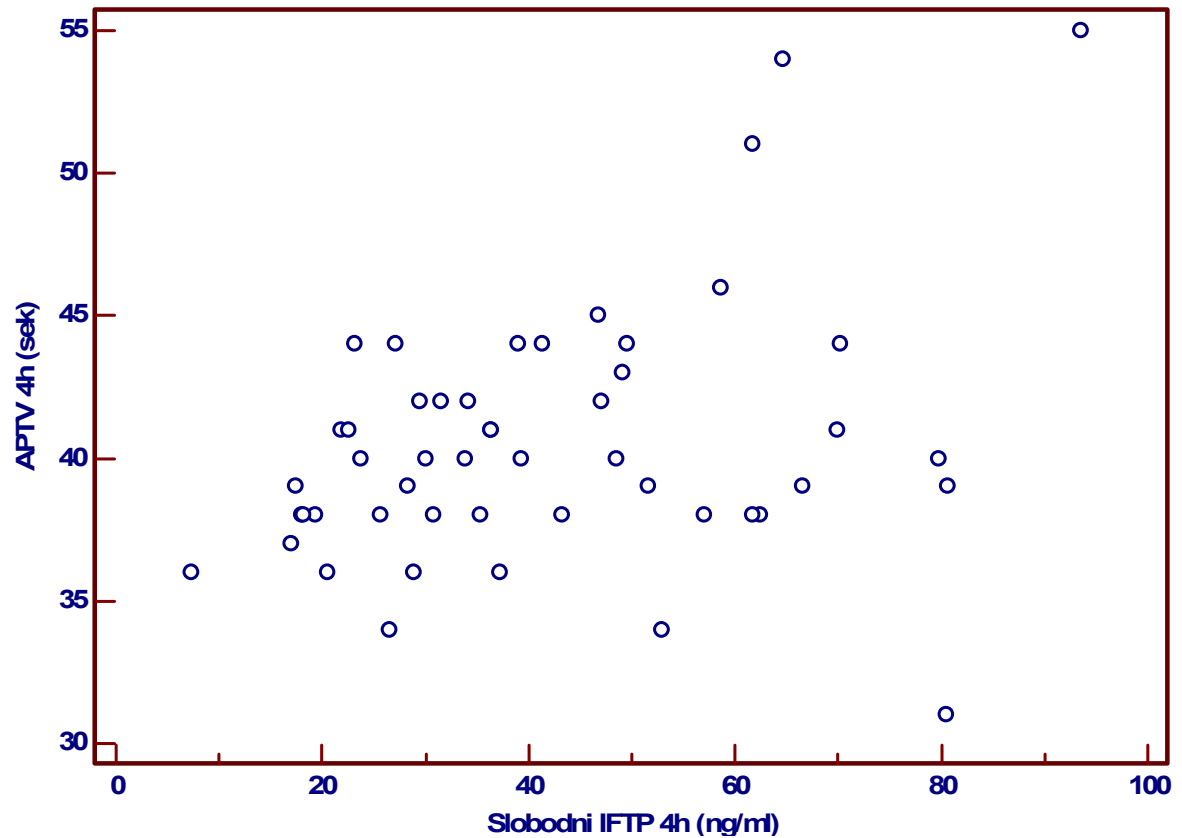
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,0663

Značajnost; $P=0,6424$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,216 do 0,338

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom ($P=0,6424$).

Slika 25. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom



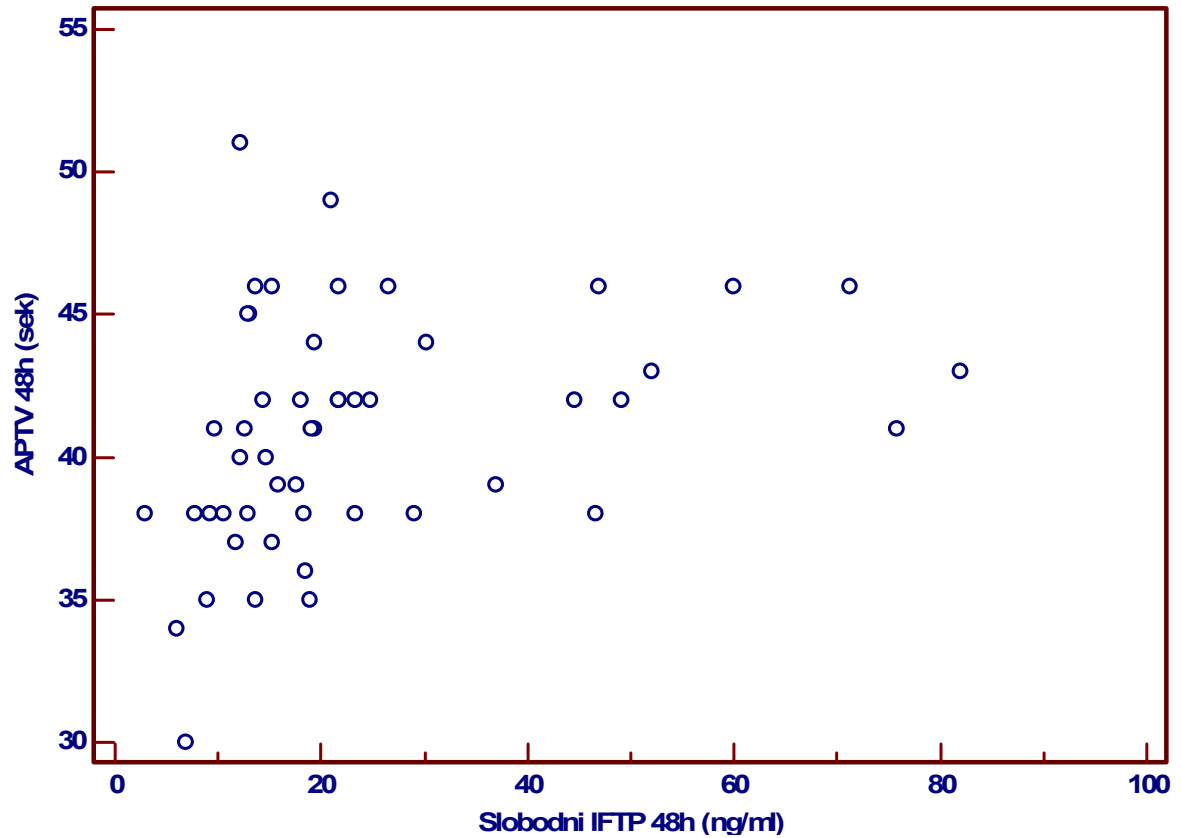
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,292

Značajnost; P=0,0406

95% interval pouzdanosti za ρ 0,0154 do 0,528

Zabilježena je statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom (P=0,0406).

Slika 26. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nadroparinom



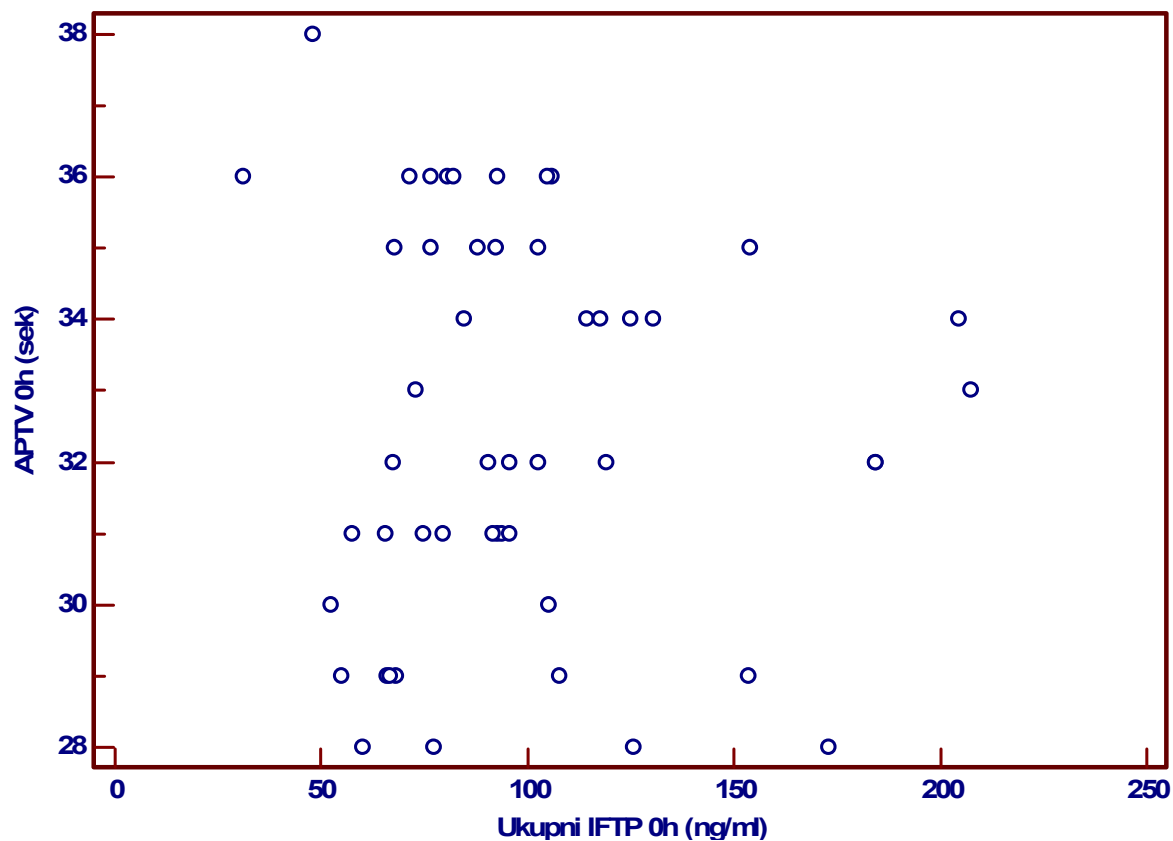
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,451

Značajnost; $P=0,0016$

95% interval pouzdanosti za ρ 0,197 do 0,648

Zabilježena je statistički značajna povezanost između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nadroparinom ($P=0,0016$).

Slika 27. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom



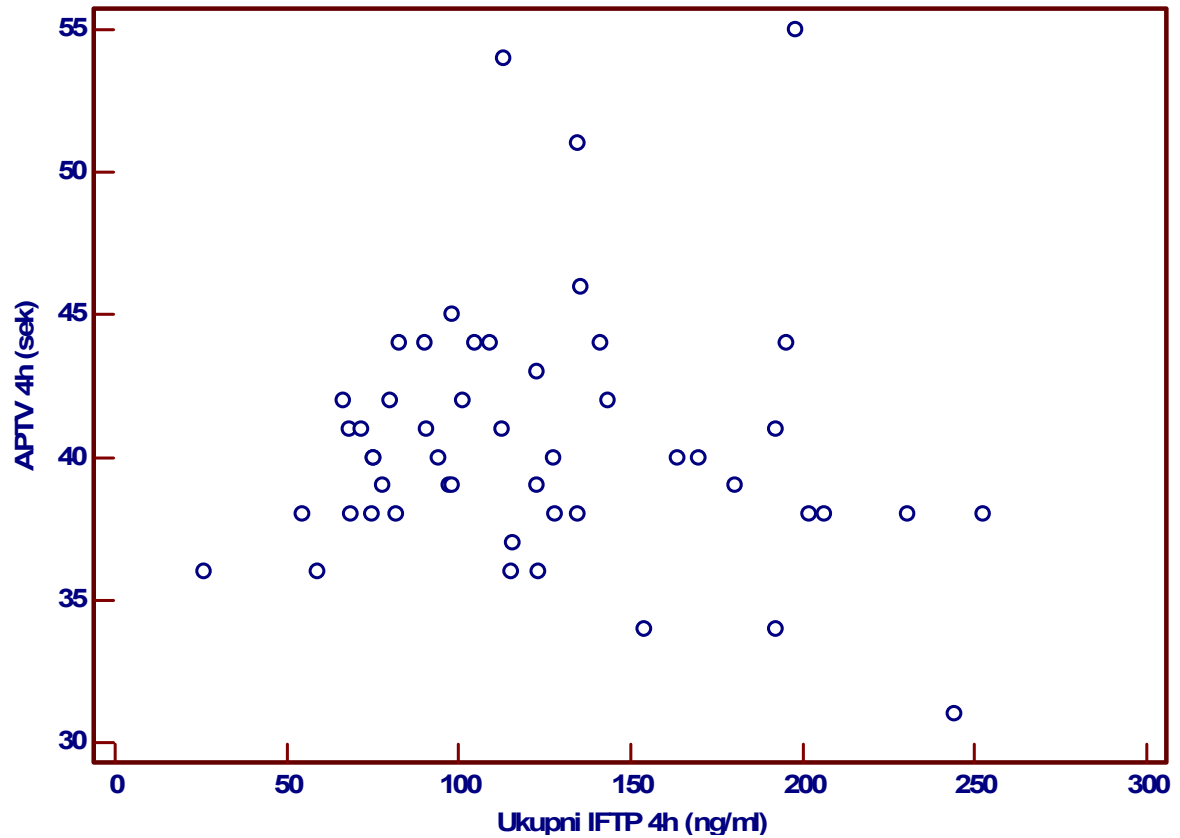
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,0297

Značajnost; $P=0,8355$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,251 do 0,305

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom ($P=0,8355$).

Slika 28. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom



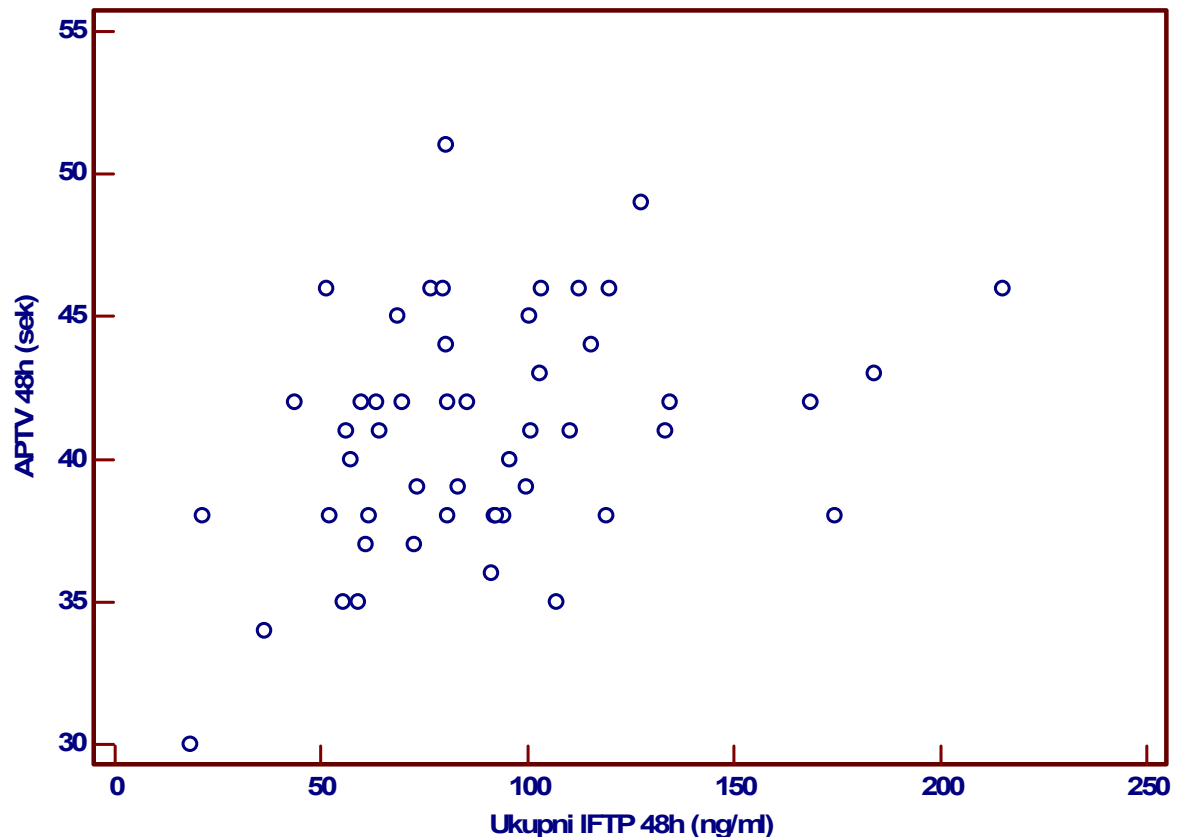
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) -0,0457

Značajnost; $P=0,7491$

95% interval pouzdanosti za ρ -0,320 do 0,236

Nije zabilježena statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom ($P=0,7491$).

Slika 29. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nadroparinom



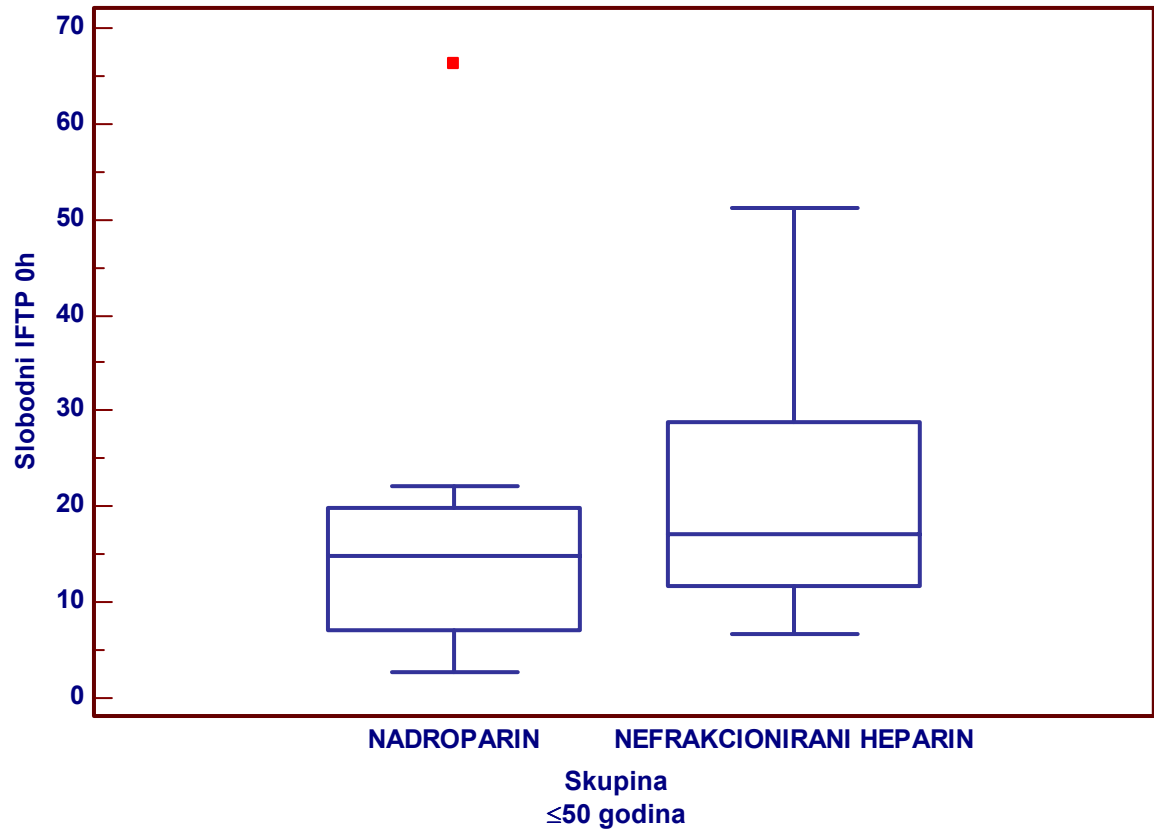
Spearmanov koeficijent korelacije (ρ) 0,342

Značajnost; $P=0,0167$

95% interval pouzdanosti ρ 0,0703 do 0,566

Zabilježena je statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV u bolesnika s dubokom venskom trombozom 48 h poslije liječenja nadroparinom ($P=0,0167$).

Slika 30. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 19. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

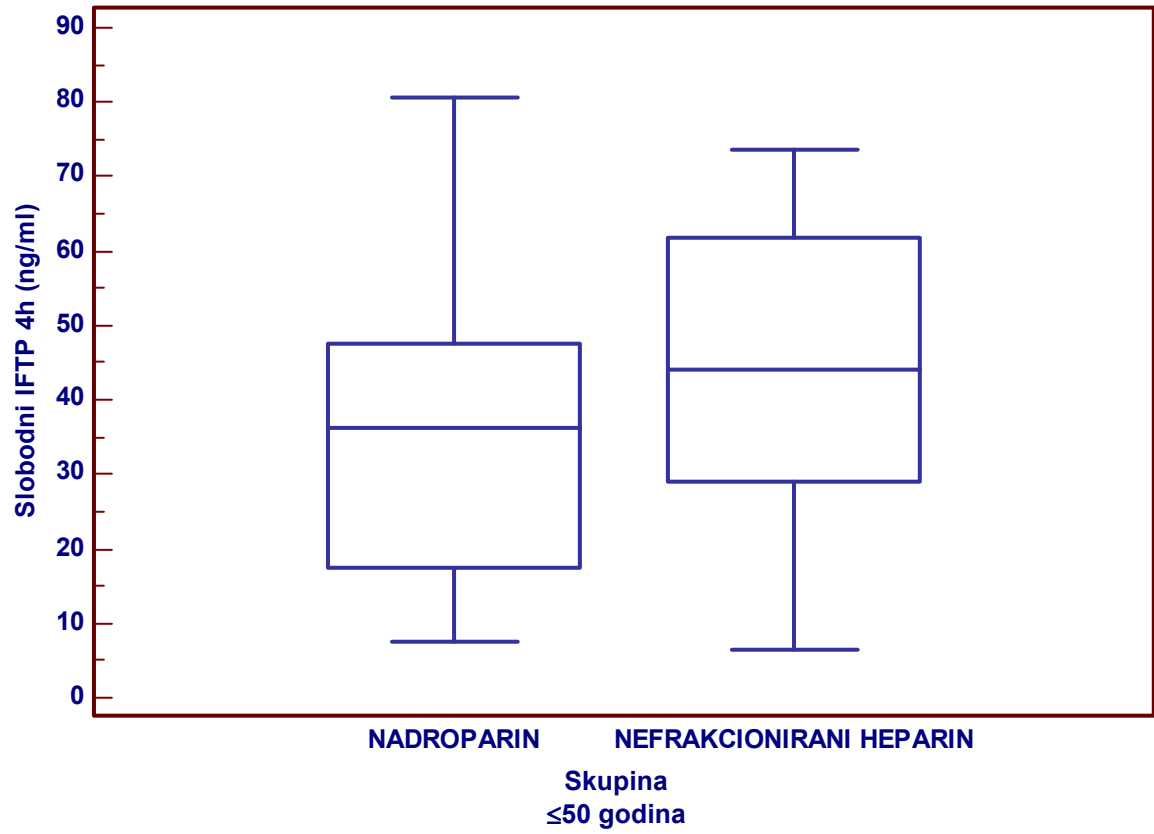
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	2,8000	6,7000
Najveća vrijednost	66,3000	51,2000
Medijan	14,9000	17,1000
95% interval pouzdanosti	3,8758-21,9454	11,2776-30,4529
Interkvartilni raspon	7,0500-19,9000	11,6500-28,8500

Prosječni rank prve skupine	12,0909
Prosječni rank druge skupine	14,5333
Z statistika	-0,804449
Značajnost	P=0,4211

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije terapije (P=0,4211).

Slika 31. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 20. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

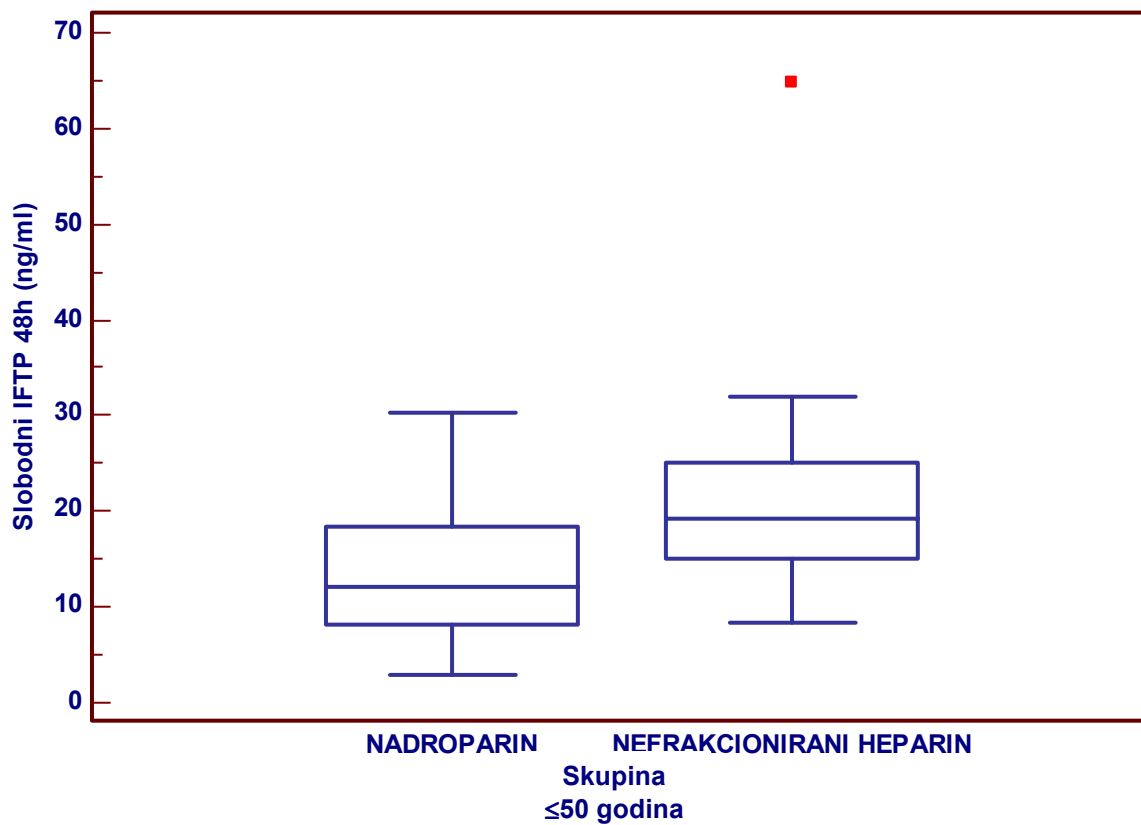
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	7,4000	6,4000
Najveća vrijednost	80,5000	73,5000
Medijan	36,3000	44,0000
95% interval pouzdanosti	17,0849-65,6725	24,5989-68,2706
Interkvartilni raspon	17,5500-47,5500	28,9500-61,9000

Prosječni rank prve skupine	11,4545
Prosječni rank druge skupine	15,0000
Z statistika	-1,167748
Značajnost	P=0,2429

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 4 h poslije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,2429).

Slika 32. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 21. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

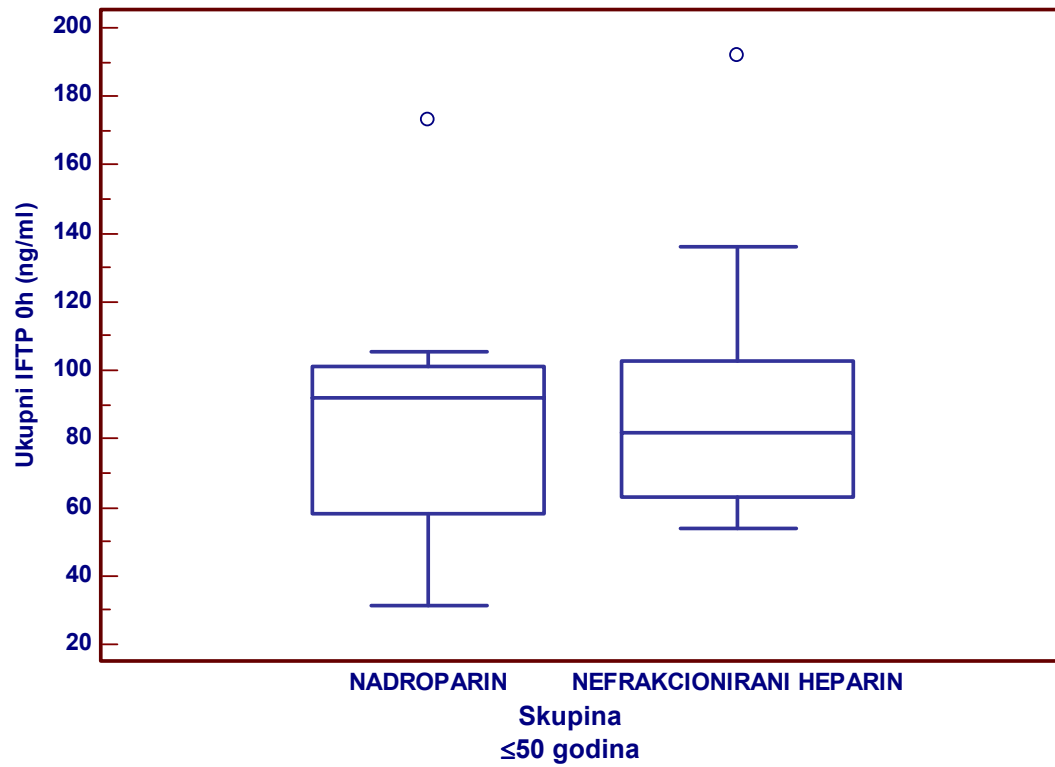
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	2,9000	8,3000
Najveća vrijednost	30,2000	64,7000
Medijan	12,1000	19,2000
95% interval pouzdanosti	6,3818-21,0212	13,8839-28,5218
Interkvartilni raspon	8,1000-18,4750	14,9500-25,0500

Prosječni rank prve skupine	9,9091
Prosječni rank druge skupine	16,1333
Z statistika	-2,050047
Značajnost	P=0,0404

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,0404).

Slika 33. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



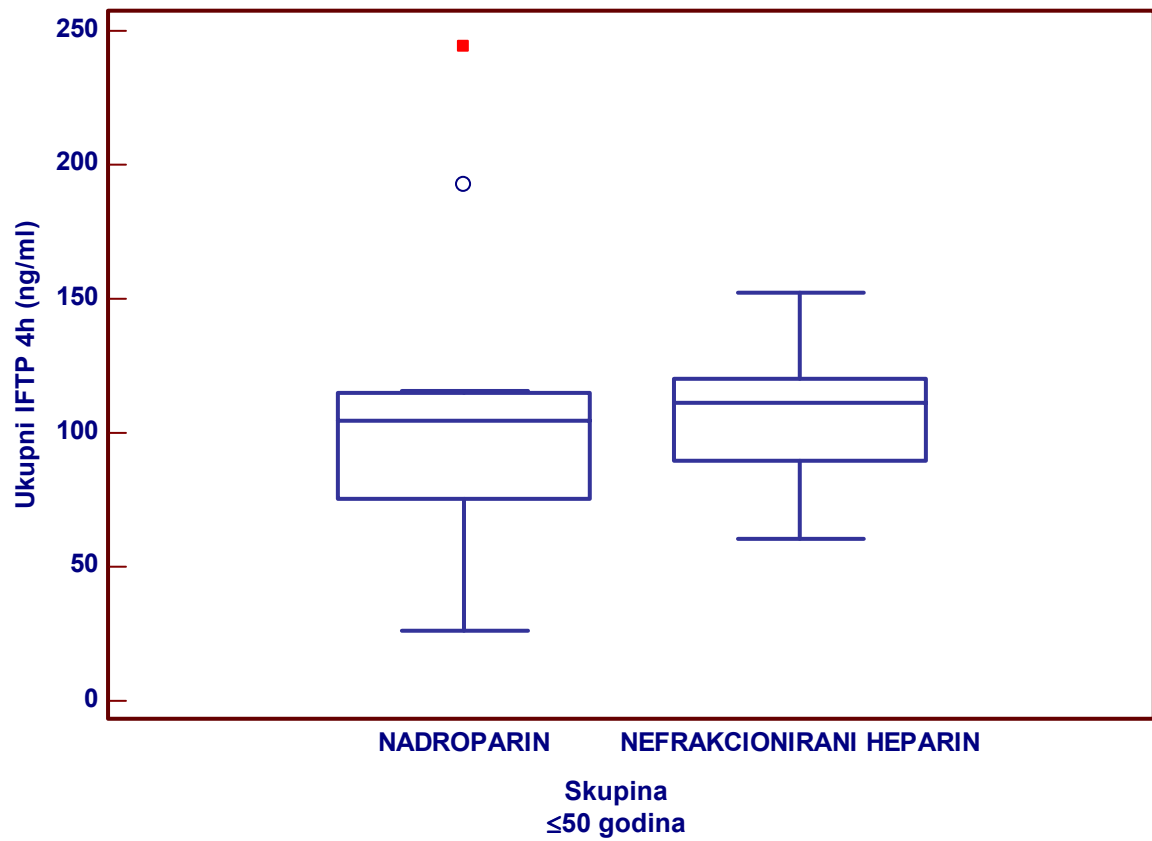
Tablica 22. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	31,1000	53,6000
Najveća vrijednost	173,1000	192,0000
Medijan	91,8000	82,0000
95% interval pouzdanosti	49,4274-104,6697	61,947 -113,4296
Interkvartilni raspon	58,3250-100,9750	62,9500-102,7750
Prosječni rank prve skupine	13,0000	
Prosječni rank druge skupine	13,8667	
Z statistika	-0,285450	
Značajnost	P=0,7753	

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,7753).

Slika 34. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



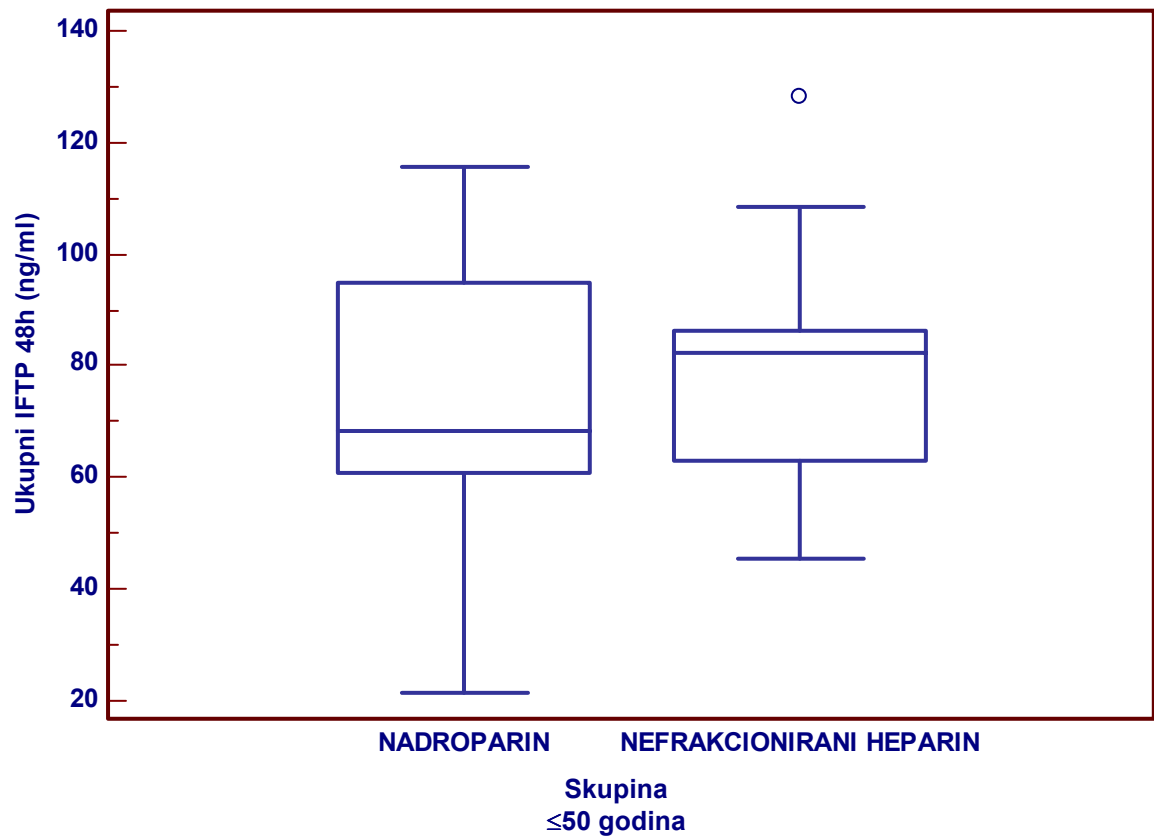
Tablica 23. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	25,9000	60,2000
Najveća vrijednost	244,2000	152,4000
Medijan	104,8000	111,3000
95% interval pouzdanosti	58,9427-175,9294	88,6552-123,8114
Interkvartilni raspon	75,4750-114,7250	89,5250-120,3500
Prosječni rank prve skupine	11,9091	
Prosječni rank druge skupine	14,6667	
Z statistika	-0,908249	
Značajnost	P=0,3637	

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 4 h poslije terapije (P=0,3637).

Slika 35. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



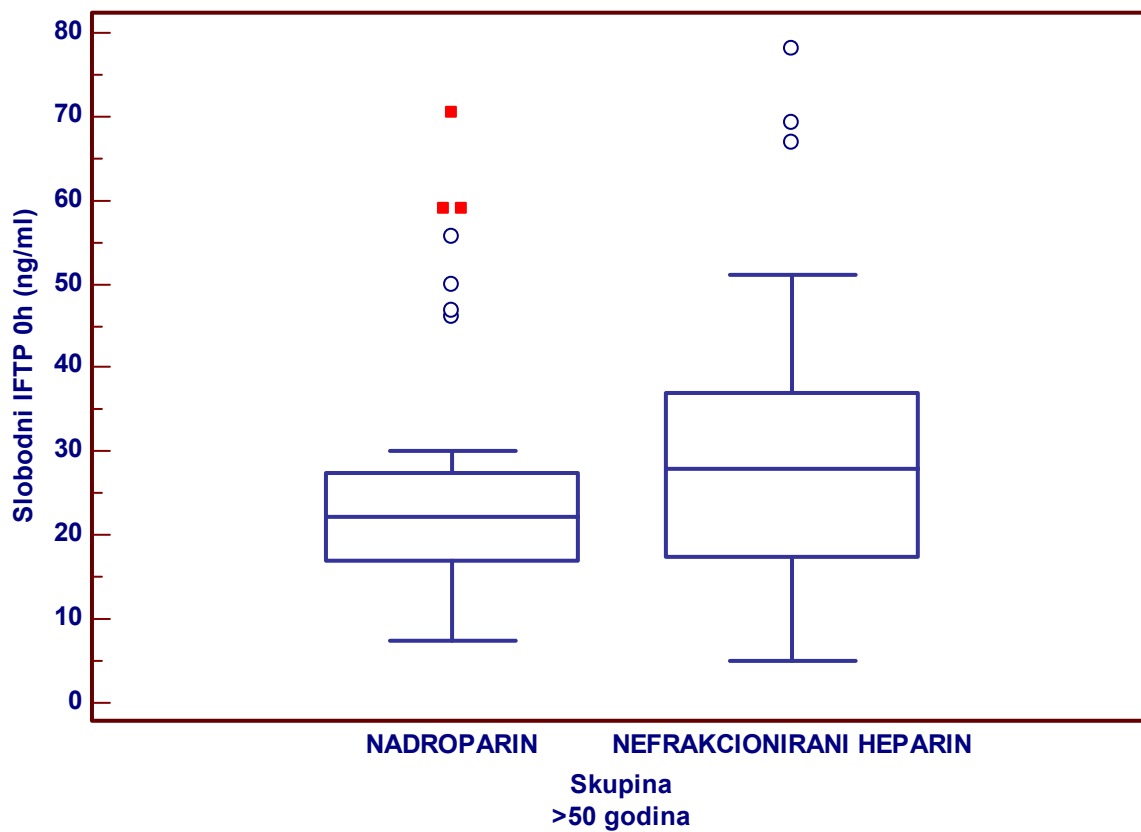
Tablica 24. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	11	15
Najmanja vrijednost	<u>21,4000</u>	<u>45,3000</u>
Najveća vrijednost	<u>115,5000</u>	<u>128,2000</u>
Medijan	68,4000	82,3000
95% interval pouzdanosti	41,3973-104,5605	60,6391-91,5188
Interkvartilni raspon	60,9000-94,7500	62,8500-86,3500
Prosječni rank prve skupine	13,1818	
Prosječni rank druge skupine	13,7333	
Z statistika	-0,181650	
Značajnost	P=0,8559	

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 48 h poslije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,8559).

Slika 36. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



Tablica 25. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

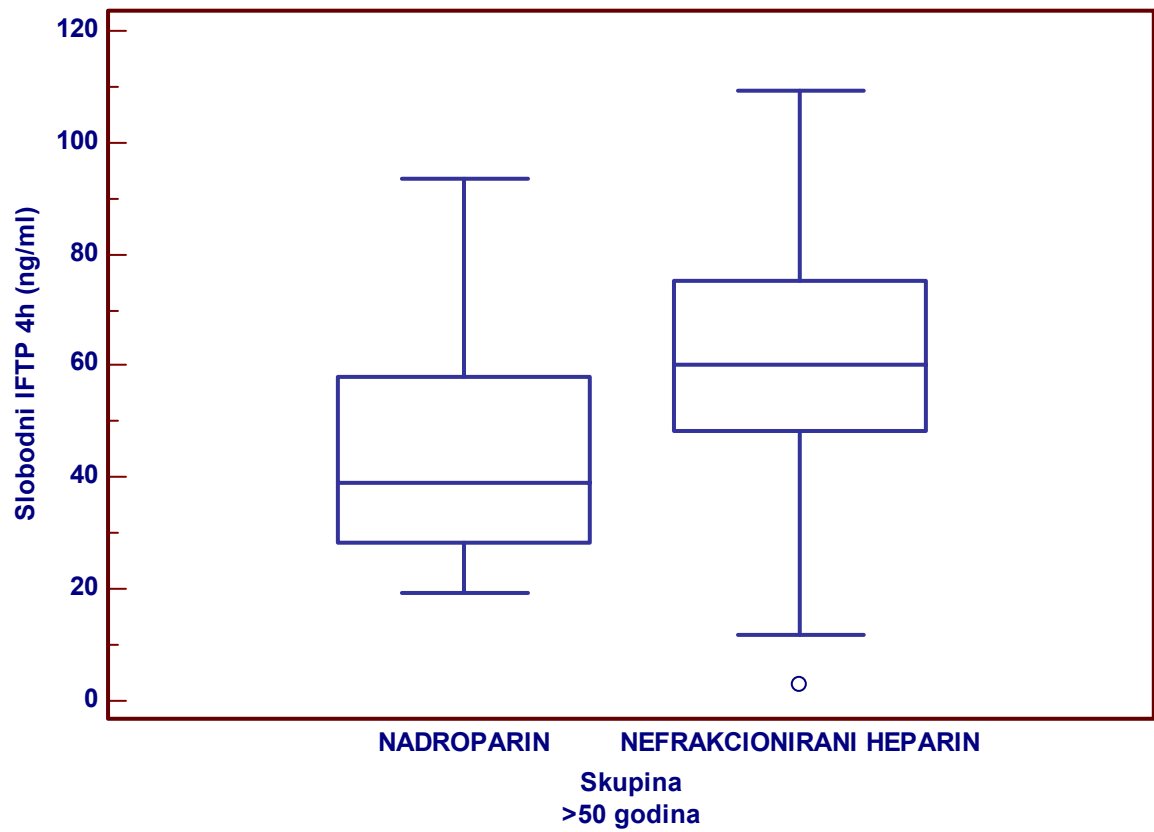
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	7,3000	5,0000
Najveća vrijednost	70,5000	78,1000
Medijan	22,3000	27,9000
95% interval pouzdanosti	18,2104-26,4019	19,2849-32,2796
Interkvartilni raspon	16,9000-27,4000	17,4750-36,9750

Prosječni rank prve skupine	34,7949
Prosječni rank druge skupine	40,5143
Z statistika	1,142210
Značajnost	P=0,2534

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije terapije između skupina bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,2534).

Slika 37. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



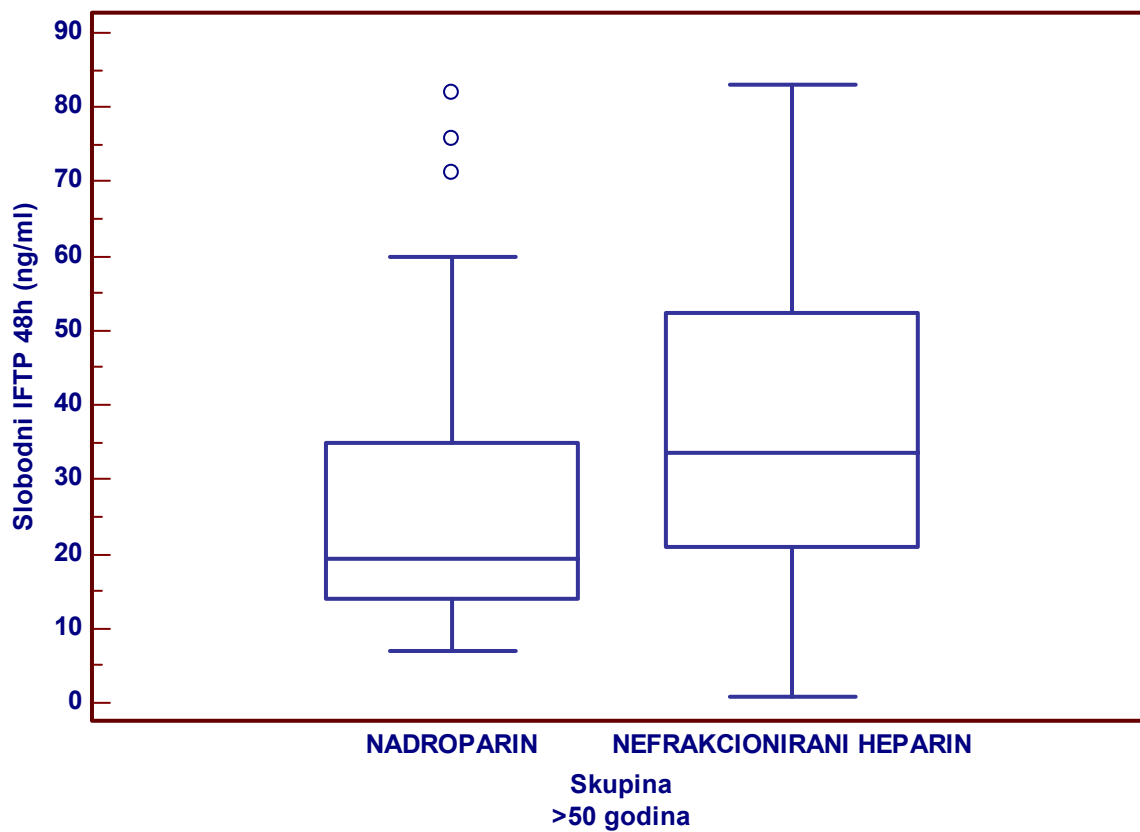
Tablica 26. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	19,4000	2,8000
Najveća vrijednost	93,5000	109,4000
Medijan	39,0000	60,3000
95% interval pouzdanosti	30,1730-51,3393	51,5172-70,1334
Interkvartilni raspon	28,4500-58,2000	48,3500-75,1750
Prosječni rank prve skupine	29,6923	
Prosječni rank druge skupine	46,2000	
Z statistika	3,296712	
Značajnost	P=0,0010	

Između skupina bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 4 h poslije terapije (P=0,001).

Slika 38. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



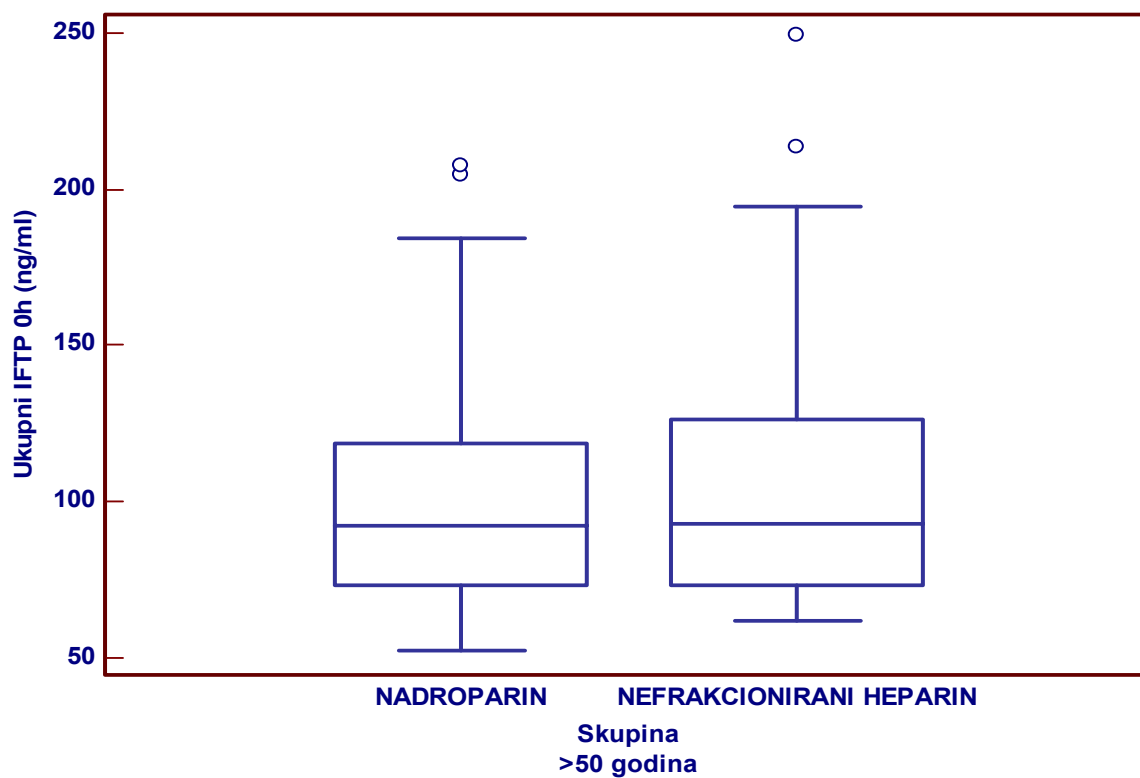
Tablica 27. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Slobodni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	6,9000	0,9000
Najveća vrijednost	81,9000	83,0000
Medijan	19,3000	33,7000
95% interval pouzdanosti	15,2104-24,6436	23,5408-45,6302
Interkvartilni raspon	13,8750-34,9250	20,8250-52,5000
Prosječni rank prve skupine	31,7051	
Prosječni rank druge skupine	43,9571	
Z statistika	2,446820	
Značajnost	P=0,0144	

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 48 h poslije terapije između skupina bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,0144).

Slika 39. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



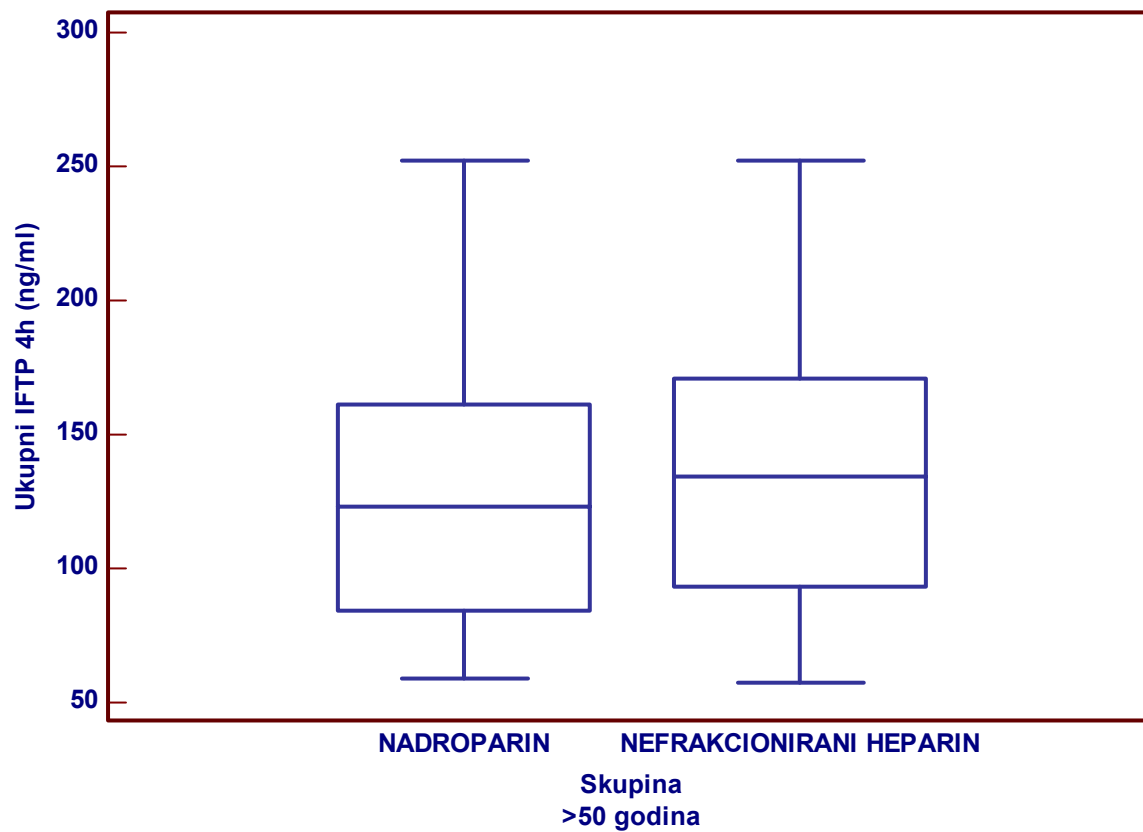
Tablica 28. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 0 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	52,5000	62,0000
Najveća vrijednost	207,4000	249,4000
Medijan	92,2000	93,2000
95% interval pouzdanosti	76,8337-107,6914	74,8172-110,9684
Interkvartilni raspon	73,2750-118,7000	73,0750-126,2000
Prosječni rank prve skupine	37,0513	
Prosječni rank druge skupine	38,0000	
Z statistika	0,189466	
Značajnost	P=0,8497	

Između skupina bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije terapije (P=0,8497).

Slika 40. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



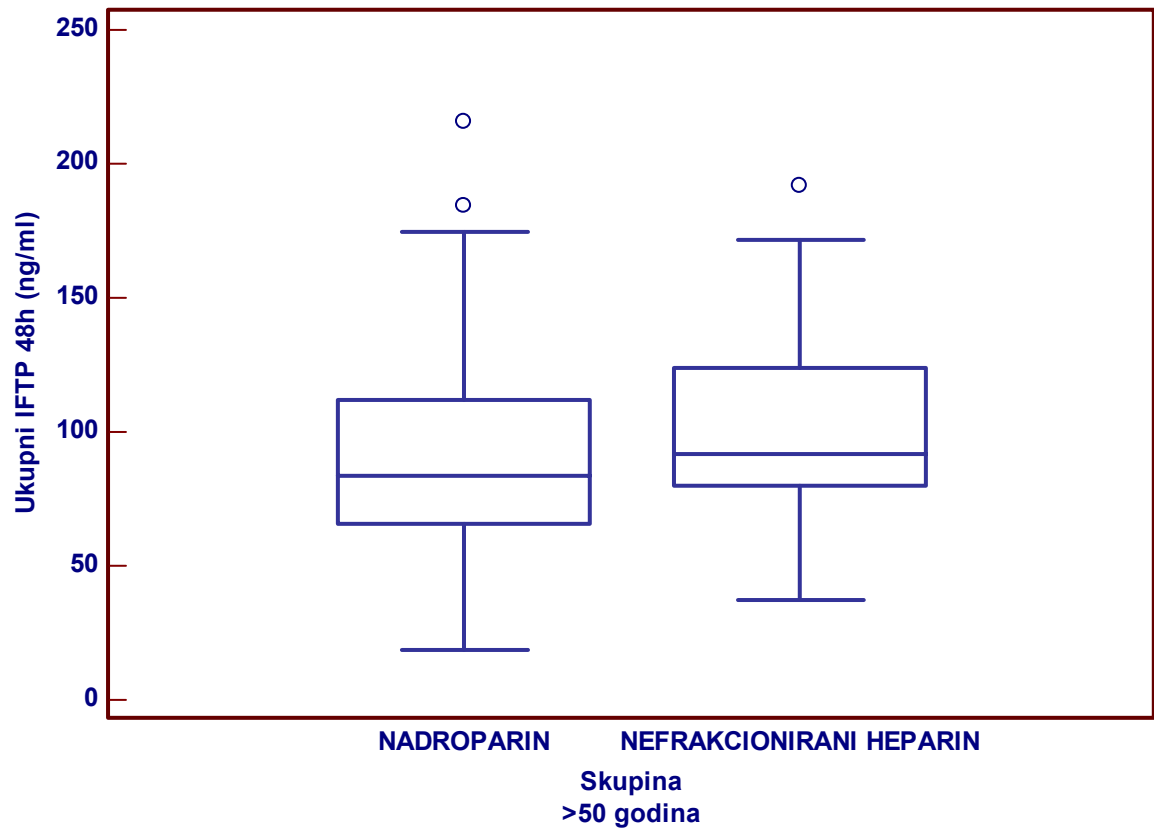
Tablica 29. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 4 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	59,1000	57,3000
Najveća vrijednost	252,5000	252,6000
Medijan	122,9000	134,7000
95% interval pouzdanosti	97,4626-140,4473	104,0781-163,9562
Interkvartilni raspon	84,6750-161,3500	93,6250-170,6750
Prosječni rank prve skupine	35,7564	
Prosječni rank druge skupine	39,4429	
Z statistika	0,736211	
Značajnost	P=0,4616	

Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 4 h poslije terapije između skupina bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom (P=0,4616).

Slika 41. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom



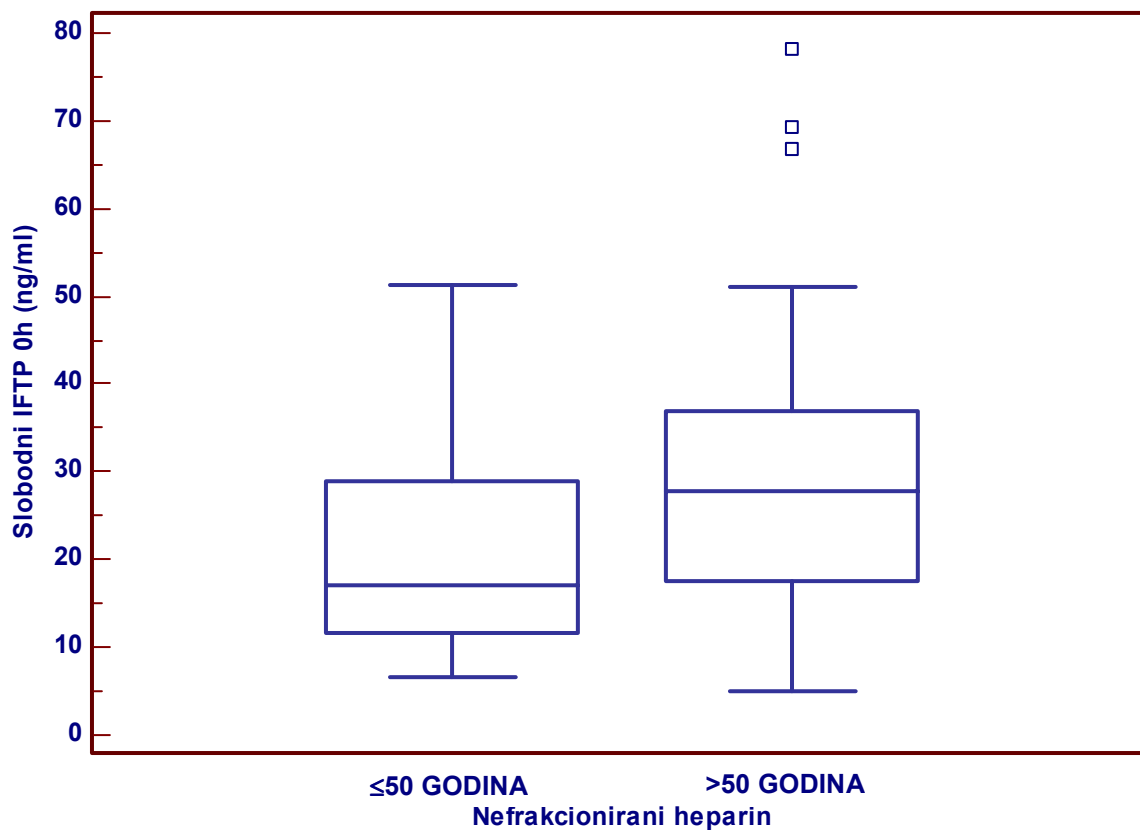
Tablica 30. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika >50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

Uzorak 1		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nadroparin"	
Uzorak 2		
Varijabla	Ukupni IFTP 48 h Skupina="Nefrakcionirani heparin"	
	Uzorak 1	Uzorak 2
Broj ispitanika	39	35
Najmanja vrijednost	18,5000	37,6000
Najveća vrijednost	215,3000	191,5000
Medijan	83,3000	91,7000
95% interval pouzdanosti	73,6545-102,6706	83,5902-120,1592
Interkvartilni raspon	65,6000-112,0500	79,8500-123,8500
Prosječni rank prve skupine	34,0513	
Prosječni rank druge skupine	41,3429	
Z statistika	1,456183	
Značajnost	P=0,1453	

Između skupina bolesnika >50godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,1453).

Slika 42. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 31. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

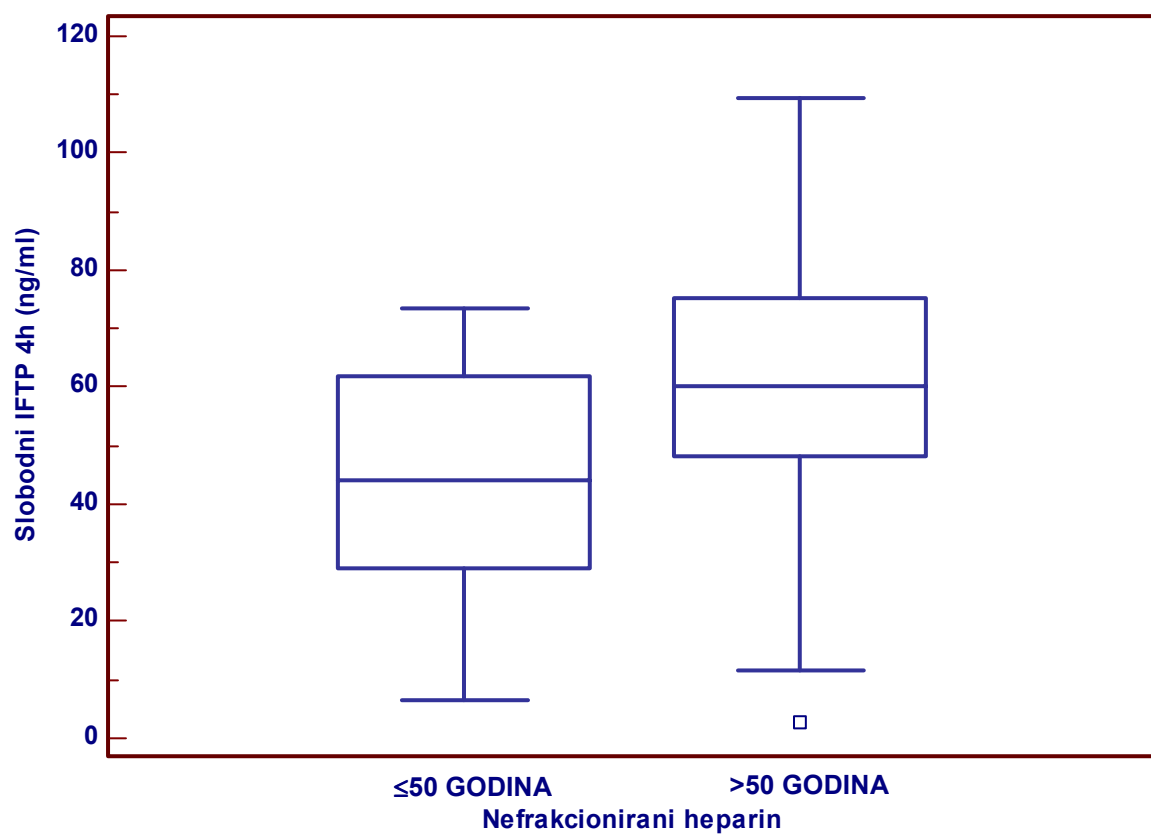
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	6.7000	5.0000
Najveća vrijednost	51.2000	78.1000
Medijan	17.1000	27.9000
95% interval pouzdanosti	11.2776-30.4529	19.2849-32.2796
Interkvartilni raspon	11.6500-28.8500	17.4750-36.9750

Prosječni rank prve skupine	20.0333
Prosječni rank druge skupine	27.8429
Z statistika	-1.735960
Značajnost	P=0.0826

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije terapije ($P=0,0826$).

Slika 43. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 32. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

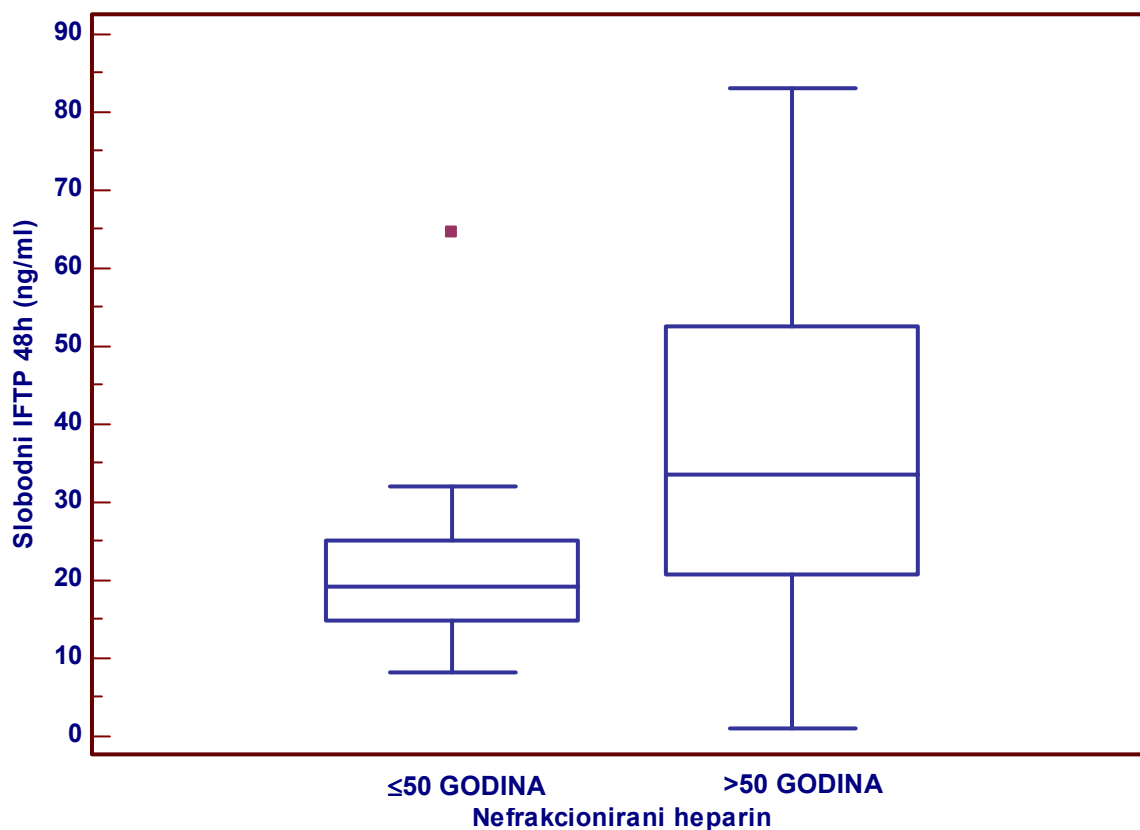
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	6.4000	2.8000
Najveća vrijednost	73.5000	109.4000
Medijan	44.0000	60.3000
95% interval pouzdanosti	24.5989-68.2706	51.5172-70.1334
Interkvartilni raspon	28.950 -61.9000	48.3500-75.1750

Prosječni rank prve skupine	18.0000
Prosječni rank druge	28.7143
Z statistika	-2.381653
Značajnost	P=0.0172

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 4 h poslije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom (P=0,0172).

Slika 44. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 33. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

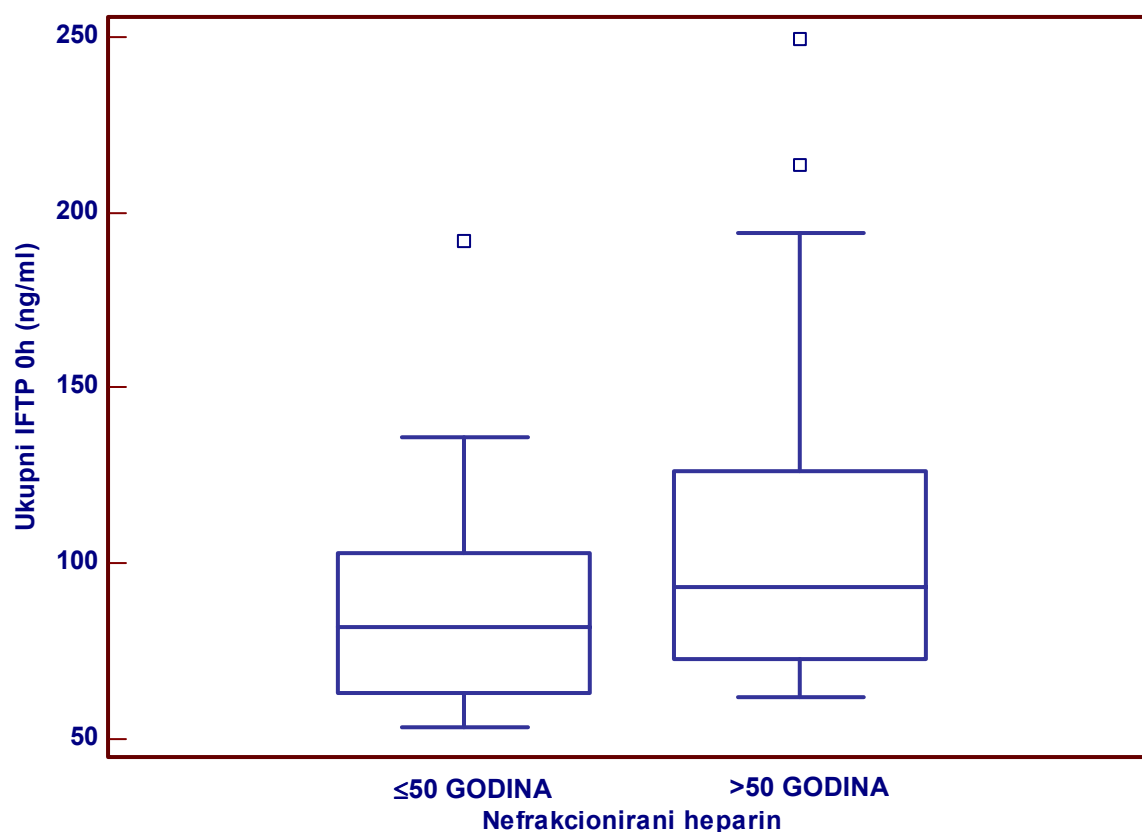
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	8.3000	0.9000
Najveća vrijednost	64.7000	83.0000
Medijan	19.2000	33.7000
95% interval pouzdanosti	13.8839-28.5218	23.5408-45.6302
Interkvartilni raspon	14.9500-25.0500	20.8250-52.5000

Prosječni rank prve skupine	17.5000
Prosječni rank druge skupine	28.9286
Z statistika	-2.540429
Značajnost	P=0.0111

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP 48 h poslije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom ($P=0,0111$).

Slika 45. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 34. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

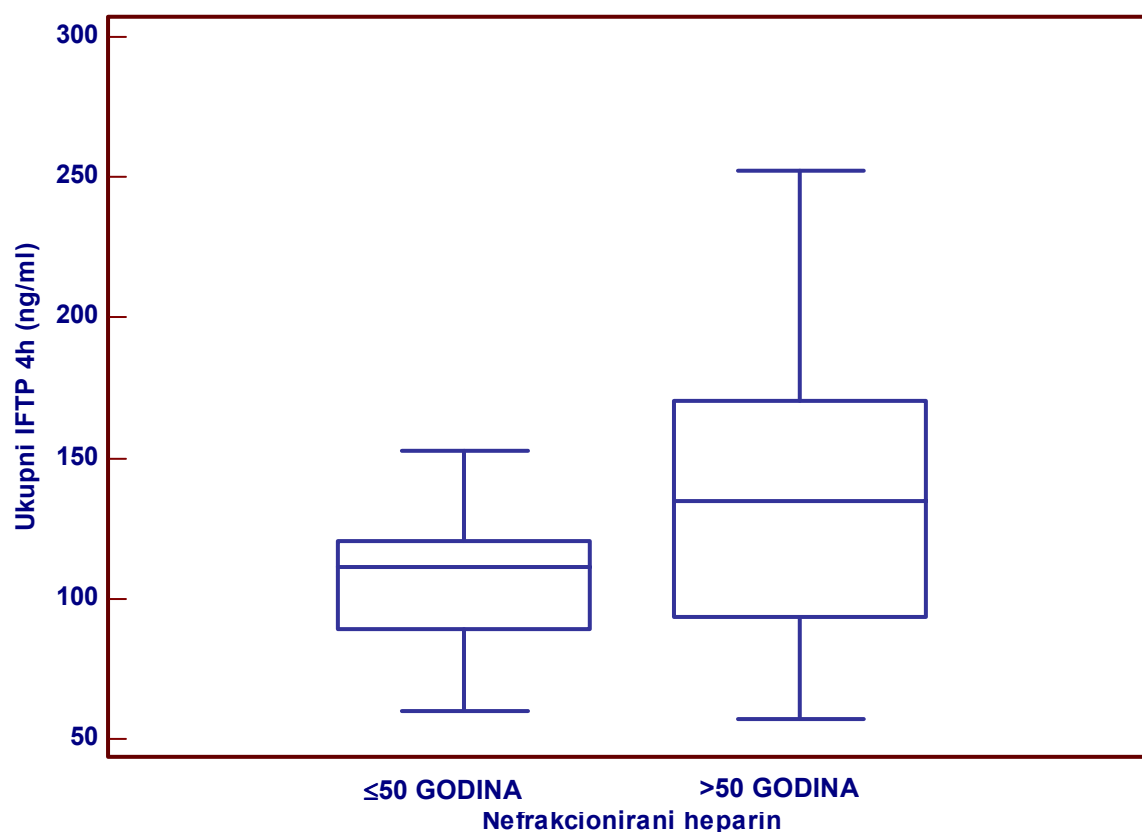
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	53.6000	62.0000
Najveća vrijednost	192.0000	249.4000
Medijan	82.0000	93.2000
95% interval pouzdanosti	61.9471-113.4296	74.8172-110.9684
Interkvartilni raspon	62.9500-102.7750	73.0750-126.2000

Prosječni rank prve skupine	21.5333
Prosječni rank druge skupine	27.2000
Z statistika	-1.259630
Značajnost	P=0.2078

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije terapije (P=0,2078).

Slika 46. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 35. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

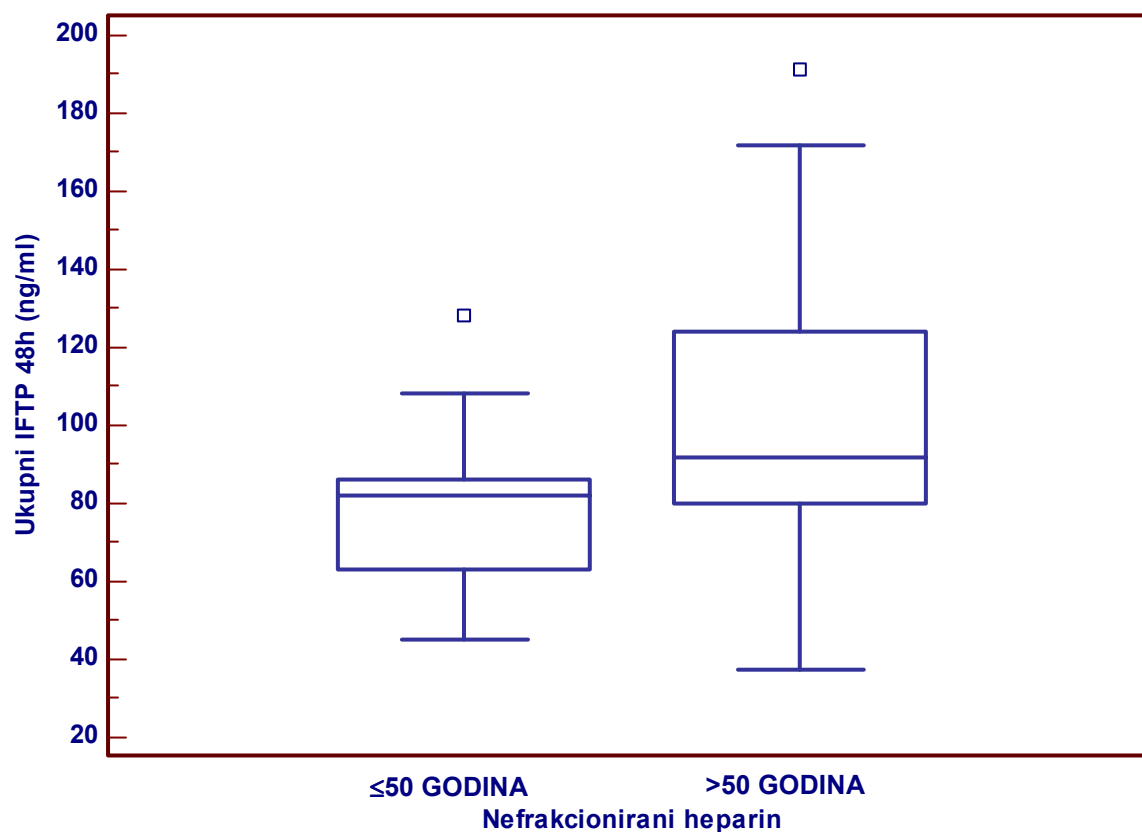
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	60.2000	57.3000
Najveća vrijednost	152.4000	252.6000
Medijan	111.3000	134.7000
95% interval pouzdanosti	88.6552-123.8114	104.0781-163.9562
Interkvartilni raspon	89.5250-120.3500	93.6250-170.6750

Prosječni rang prve skupine	19.3667
Prosječni rang druge skupine	28.1286
Z statistika	-1.947663
Značajnost	P=0.0515

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 4 h poslije terapije (P=0,0515).

Slika 47. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom



Tablica 36. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

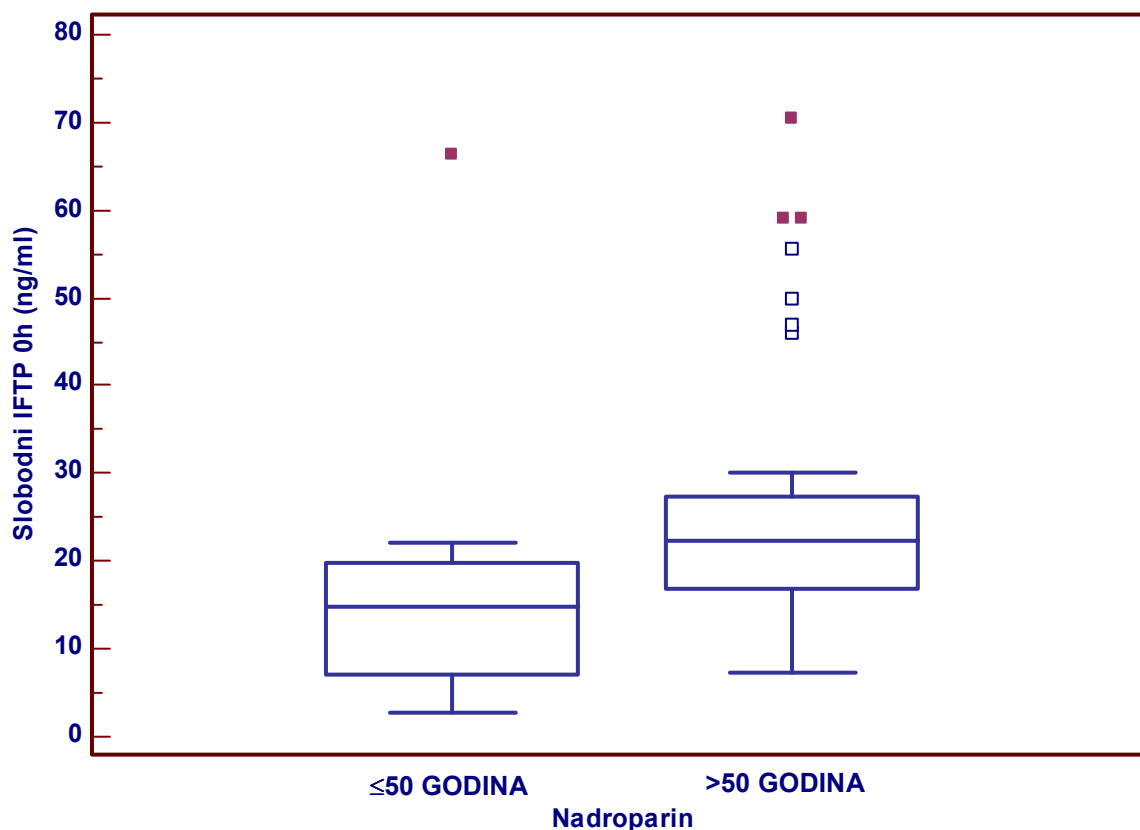
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	15	35
Najmanja vrijednost	45.3000	37.6000
Najveća vrijednost	128.2000	191.5000
Medijan	82.3000	91.7000
95% interval pouzdanosti	60.6391-91.5188	83.5902-120.1592
Interkvartilni raspon	62.8500-86.3500	79.8500-123.8500

Prosječni rank prve skupine	17.3667
Prosječni rank druge skupine	28.9857
Z statistika	-2.582770
Značajnost	P=0.098

Nije nađena statistički značajna razlika između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom u vrijednostima ukupnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,098).

Slika 48. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 37. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

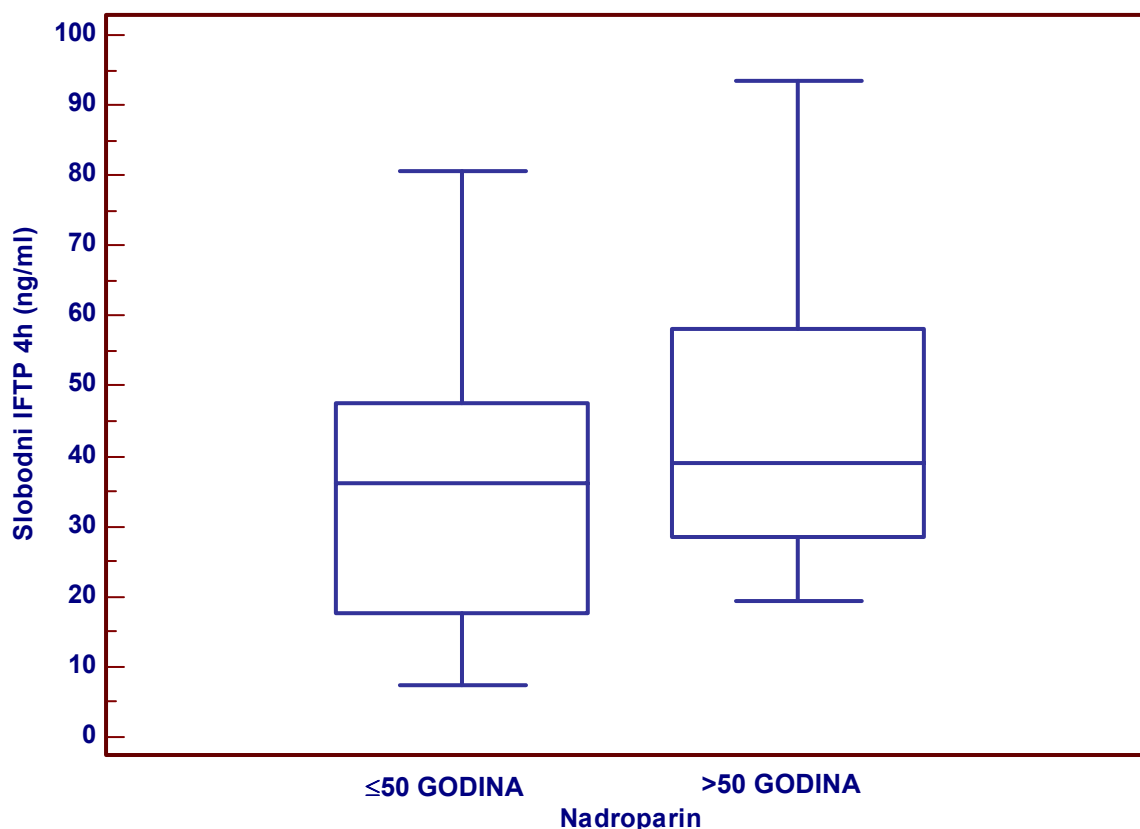
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	2.8000	7.3000
Najveća vrijednost	66.3000	70.5000
Medijan	14.9000	22.3000
95% interval pouzdanosti	3.8758-21.9454	18.2104-26.4019
Interkvartilni raspon	7.0500-19.9000	16.9000-27.4000

Prosječni rank prve skupine	15.9091
Prosječni rank druge skupine	28.2051
Z statistika	-2.470753
Značajnost	P=0.0135

Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije terapije između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom (P=0,0135).

Slika 49. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 38. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

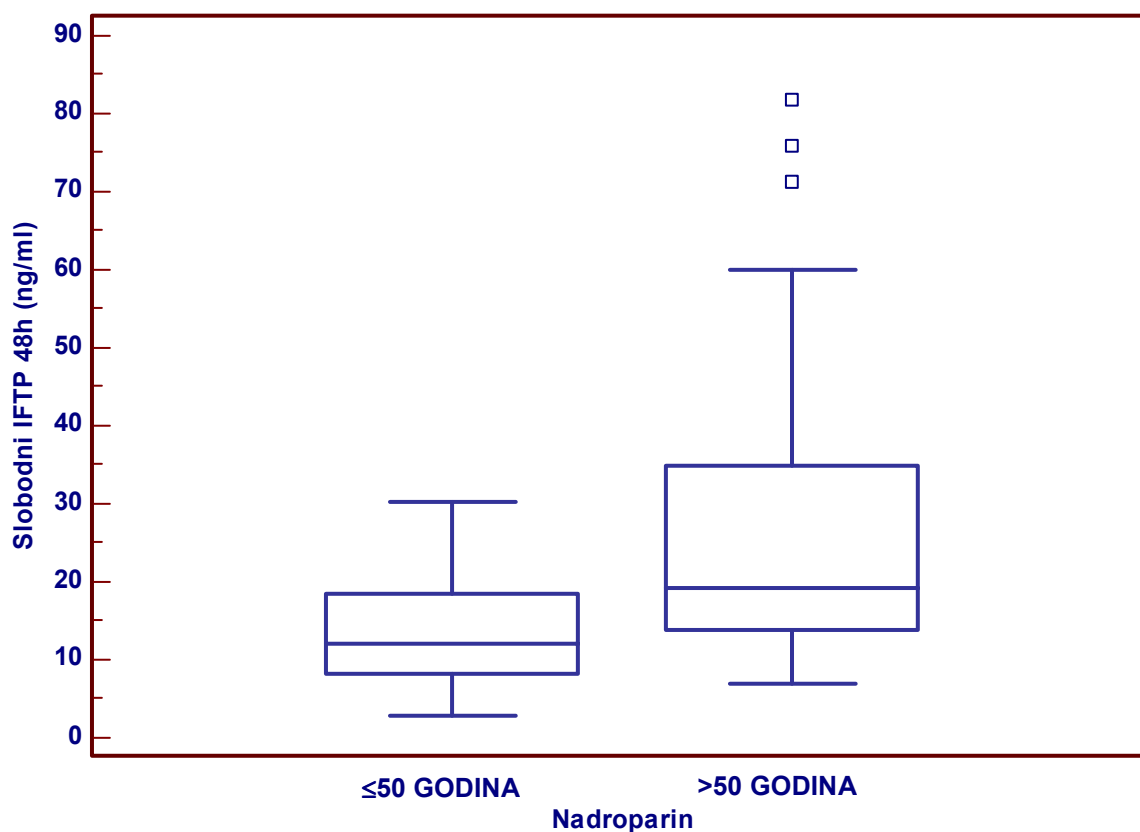
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	7.4000	19.4000
Najveća vrijednost	80.5000	93.5000
Medijan	36.3000	39.0000
95% interval pouzdanosti	17.0849-65.6725	30.1730-51.3393
Interkvartilni raspon	17.5500-47.5500	28.4500-58.2000

Prosječni rank prve skupine	20.0909
Prosječni rank druge skupine	27.0256
Z statistika	-1.393458
Značajnost	P=0.1635

Nije nađena statistički značajna razlika između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom u vrijednostima slobodnog IFTP 4 h poslije terapije (P=0,1635).

Slika 50. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 39. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

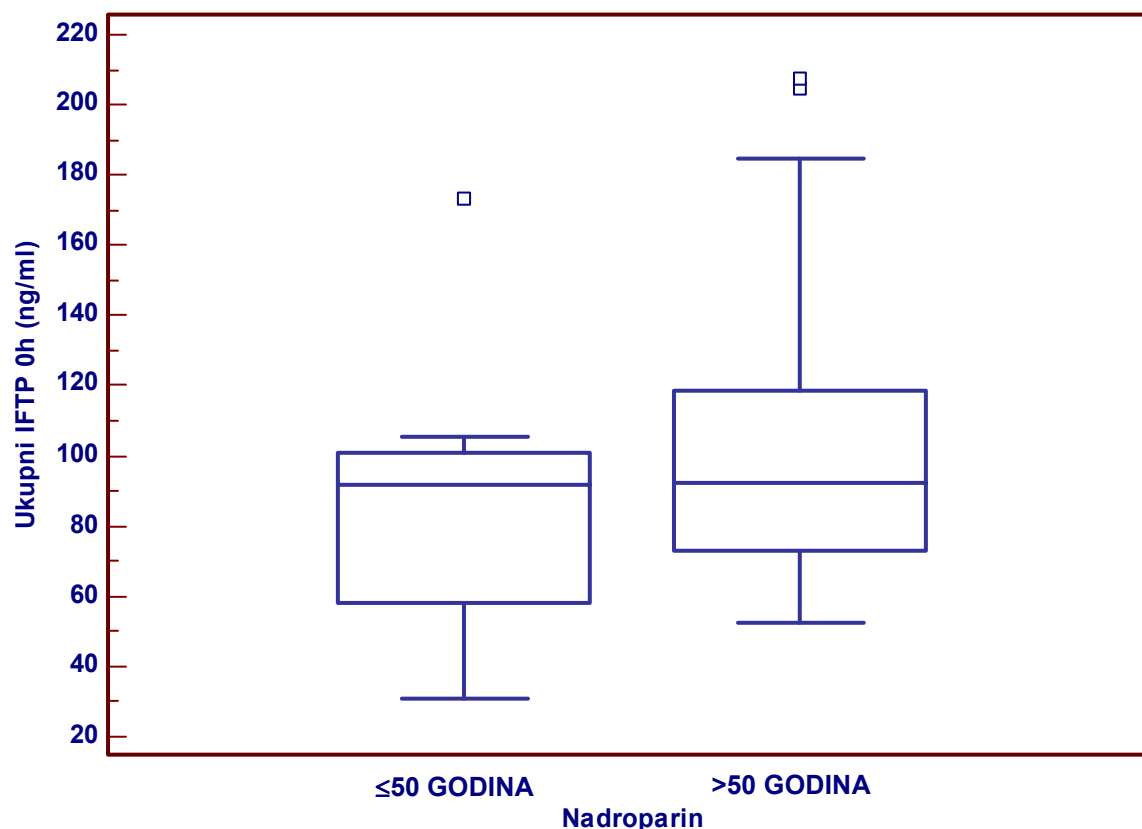
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	2.9000	6.9000
Najveća vrijednost	30.2000	81.9000
Medijan	12.1000	19.3000
95% interval pouzdanosti	6.3818-21.0212	15.2104-24.6436
Interkvartilni raspon	8.1000-18.4750	13.8750-34.9250

Prosječni rang prve skupine	15.4545
Prosječni rang druge skupine	28.3333
Z statistika	-2.587850
Značajnost	P=0.0097

Nađena je statistički značajna razlika između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom u vrijednostima slobodnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,0097).

Slika 51. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 40. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

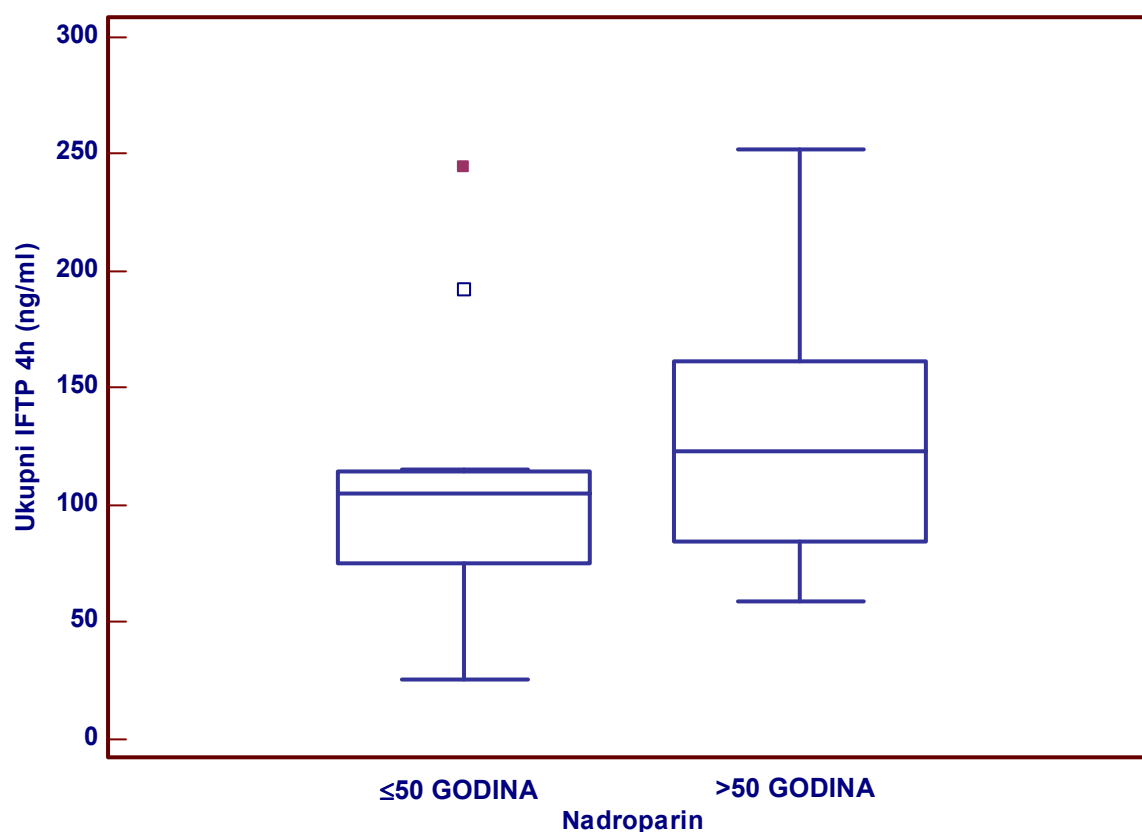
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	31.1000	52.5000
Najveća vrijednost	173.1000	207.4000
Medijan	91.8000	92.2000
95% interval pouzdanosti	49.4274-104.6697	76.8337-107.6914
Interkvartilni raspon	58.3250-100.9750	73.2750-118.7000

Prosječni rank prve skupine	21.3182
Prosječni rank druge statistike	26.6795
Z statistika	-1.077295
Značajnost	P=0.2813

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije terapije (P=0,2813).

Slika 52. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 41. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

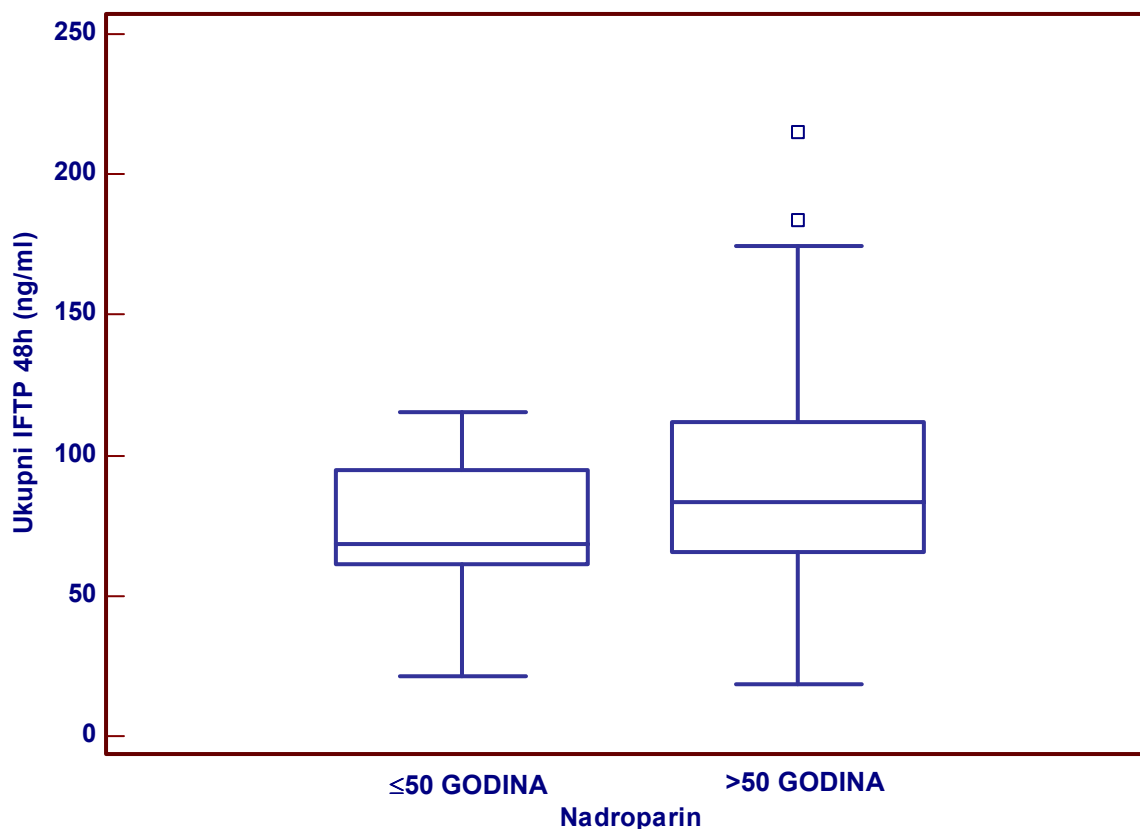
Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	25.9000	59.1000
Najveća vrijednost	244.2000	252.5000
Medijan	104.8000	122.9000
95% interval pouzdanosti	58.9427-175.9294	97.4626-140.4473
Interkvartilni raspon	75.4750-114.7250	84.6750-161.3500

Prosječni rank prve skupine	20.5455
Prosječni rank druge skupine	26.8974
Z statistika	-1.276361
Značajnost	P=0.2018

Između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP 4 h poslije terapije (P=0,2018).

Slika 53. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom



Tablica 42. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Mann-Whitney test (nezavisne skupine)

	≤ 50 godina	>50 godina
Broj ispitanika	11	39
Najmanja vrijednost	21.4000	18.5000
Najveća vrijednost	115.5000	215.3000
Medijan	68.4000	83.3000
95% interval pouzdanosti	41.3973-104.5605	73.6545-102.6706
Interkvartilni raspon	60.9000-94.7500	65.6000-112.0500
Prosječni rank prve skupine		20.8182
Prosječni rank druge skupine		26.8205
Z statistika		-1.206102
Značajnost		P=0.2278

Nije nađena statistički značajna razlika između skupina bolesnika ≤ 50 godina i >50 godina s DVT liječenih nadroparinom u vrijednostima ukupnog IFTP 48 h poslije terapije (P=0,2278).

5. RASPRAVA

Nefrakcionirani heparin i niskomolekularnii heparini, a u ovom slučaju nadroparin, djeluju protuzgrušavajuće pojačavajući inhibitorno djelovanje AT III na ciljne proteaze, te otpuštanjem IFTP s endotelnih stanica u cirkulaciju (84-86). IFTP djeluje na početni događaj aktivacije zgrušavanja tj. inhibira kompleks tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII, direktno inhibira aktivirani F X, te je jedini poznati prirodni inhibitor vanjskog puta zgrušavanja. Uzimajući u obzir navedene spoznaje, pokušali smo saznati moguće razlike u djelovanju nefrakcioniranog heparina i nadroparina vezano za IFTP.

U našem radu analizirani su bolesnici s DVT donjih ekstremiteta. Mjerili smo vrijednosti ukupnog i slobodnog IFTP, te APTV prije, te 4 h i 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom. S obzirom na dob bolesnike smo podjelili na one s ≤ 50 godina i > 50 godina.

U obje terapijske skupine je došlo do značajnog porasta vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP 4 h poslije terapije, a navedeni porast je značajniji u skupini bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom. U skupini bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom došlo je do dvostrukog porasta slobodnog IFTP 4h poslije terapije (od 25,7 na 52,9 ng/ml), dok je porast u skupini bolesnika liječenih nadroparinom umjereniji (od 20,8 na 36,8 ng/ml). Također su u obje terapijske skupine vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP bile značajno veće 4 h nakon terapije u odnosu na vrijednosti izmjerene nakon 48 h. U skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom vrijednosti slobodnog IFTP su bile značajno veće u odnosu na skupinu bolesnika liječenih nadroparinom 48 h nakon terapije.

U literaturi postoje oskudni podaci o djelovanju nadroparina na otpuštanje IFTP u odnosu na nefrakcionirani heparin, a nema niti podataka koji ukazuju na vrijednosti slobodnog i ukupnog IFTP u bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom. Također nema podjele IFTP na slobodnu i ukupnu frakciju obzirom na manjkavost dijagnostičkih metoda, što nam je osobito važno znajući da slobodna frakcija ima značajno veće protuzgrušavajuće djelovanje u odnosu na ostale frakcije IFTP.

U istraživanju Fareeda i sur. (87) na životinjskom modelu nakon intravenske primjene ekvivalentnih anti Xa i.j./kg , vrijednosti IFTP su bile značajno veće nakon primjene nefrakcioniranog heparina u odnosu na nadroparin. Rezultati ukazuju na to da su razlike u otpuštanju IFTP moguće unatoč prilagodbi djelovanja anti Xa.. Hoppensteadt i sur. (67) su na zdravim ispitanicima (N=10) nakon profilaktičkih doza (40 mg potkožno za oba

heparina) postigli veće vrijednosti IFTP, te dulje trajanje, nakon primjene nadroparina što se objašnjavalo većom bioraspoloživošću nadroparina u odnosu na nefrakcionirani heparin. Nakon prvog sata od primjene nadroparina vrijednosti IFTP su bile 2,5 puta veće od početnih i ostale su povišene do 4 h nakon primjene lijeka. Tada nastupa pad vrijednosti IFTP pa se nakon 9 h od početka primjene vrijednosti IFTP vraćaju na početne vrijednosti. Maksimalni porast IFTP nakon primjene nefrakcioniranog heparina je također uslijedio nakon prvog sata (2 puta veći od početnih vrijednosti) u trajanju oko 4 h, a povrat na početno stanje je uslijedilo nakon 7 h.

Nije u potpunosti poznat razlog većeg otpuštanja slobodnog IFTP nakon primjene nefrakcioniranog heparina u odnosu na nadroparin i ostale niskomolekularne heparine. Razlog se može tražiti u načinu primjene lijeka (nefrakcionirani heparin intravenski, a nadroparin potkožno), s obzirom na podatke o sporijem porastu IFTP, ali duljeg trajanja, nakon potkožne primjene heparina (8), iako pojedini autori navode da način primjene heparina ne utječe na rane vrijednosti IFTP (88,89). Također kao razlog navedenog spominje se veća gustoća naboja nefrakcioniranog heparina koja je potrebna za otpuštanje IFTP s endotela (78), ukupan sadržaj sulfata i smještaj skupina s nabojem (86), a najčešće se navodi veličina molekule heparina koja igra važnu ulogu u otpuštanju IFTP (90-94).

U radu Alban i sur.(91) također se navodi povećano oslobađanje IFTP vezano za veću molekularnu težinu, ali ne i za heparine s molekularnom težinom većom od 12 000 daltona s obzirom na značajno manju bioraspoloživost. Molekule heparina s molekulskom težinom manjom od 2 000 daltona nemaju mogućnost otpuštanja IFTP (86,95). Prosječna molekularna težina nefrakcioniranog heparina je oko 15 000 daltona, a nadroparina oko 4 500 daltona. Treba stoga napomenuti da nefrakcionirani heparin nema molekula s težinom ispod 2 000 daltona, što nadroparin ipak sadrži u manjoj mjeri. Novija saznanja ukazuju na to da kompleks IFTP s većom molekulom heparina ima manji bubrežni klirens, zbog čega se dulje zadržava u cirkulaciji što doprinosi višim plazmatskim koncentracijama (94,96).

U ispitivanju Brodina i sur. (96) pronađen je značajno veći bubrežni klirens IFTP nakon terapije dalteparinom potkožno dvaput na dan (100 i.j./kg) u odnosu na terapijsku dozu jedanput na dan (200 i.j./kg), a razlika je bila još veća u odnosu na ispitanike liječene nefrakcioniranim heparinom (intravenski u bolusu 5 000 i.j., potom kontinuirana infuzija 450 i.j./kg). Kontrolna skupina kod koje je primjenjena infuzija od 500 ml fiziološke otopine imala je najveći bubrežni klirens IFTP. Navedeni rezultati također se objašnjavaju većom molekularnom težinom kompleksa IFTP i heparina zbog čega je ujedno smanjen

bubrežni klirens IFTP. Također postoje podaci o mogućem nakupljanju i metaboliziranju IFTP u stanicama proksimalnih tubula bubrega (97).

U terapijskim skupinama nadroparina i nefrakcioniranog heparina nakon 48 h liječenja bolesnika s DVT došlo je do značajnog pada vrijednosti slobodnog IFTP, tako da nije bilo statistički značajne razlike između vrijednosti mjerenih prije i 48 h nakon terapije (87,5 naprama 87,7 ng/ml u skupini nefrakcionirani heparin, te 20,8 naprama 18,5 ng/ml u skupini nadroparin). Navedeni podaci ukazuju na potrošnju slobodnog IFTP, te smanjeno protuzgrušavajuće djelovanje 48 h nakon terapije kako nefrakcioniranog heparina tako i nadroparina. Deplecija slobodnog IFTP nakon primjene nefrakcioniranog heparina bez obzira na način primjene (intravenski u bolusu, potom kontinuirano u infuziji ili potkožno) dosad je opisana u više radova (87,88,98-102), no nema podataka o depleciji slobodnog IFTP već 48 h nakon primjene niskomolekularnog heparina.

U radu Gouin-Thibault i sur. (103) ni 30 dana nakon terapijskih doza tinzaparina u 16 bolesnika prosječne dobi 85 ± 7 godina nije došlo do pada vrijednosti slobodnog IFTP koje su kroz cijelo navedeno razdoblje bile prosječno za oko 3,6 puta veće od onih u kontrolnoj skupini. Treba napomenuti da su vrijednosti slobodnog IFTP mjerene 5 h nakon primjene tinzaparina (80 ± 4 ng/ml prvog do trećeg dana), iako su maksimalne vrijednosti bile postignute 1,5 h nakon terapije, što odgovara dosadašnjim ispitivanjima (92,102,104). Navedene vrijednosti slobodnog IFTP su znatno veće od naših vrijednosti što se može objasniti mlađom prosječnom dobi naših ispitanika, te većom molekularnom težinom tinzaparina u odnosu na nadroparin. Nije nađena povezanost između vrijednosti IFTP i anti Xa aktivnosti, što se može objasniti činjenicom da se vršne vrijednosti anti Xa postižu u prosjeku 3-4 h nakon terapije.

Nije bilo značajne razlike u vrijednostima ukupnog IFTP prije, te 4 h i 48 h poslije terapije između skupina bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom. Navedeni podatak nema veće kliničko značenje, jer značajno protuzgrušavajuće djelovanje ima samo slobodni IFTP.

Pronađene su pozitivne korelacije između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV prije terapije u skupini bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom. U skupini bolesnika liječenih nadroparinom značajne pozitivne korelacije su nađene između slobodnog IFTP i APTV 4 h i 48 h nakon terapije, te ukupnog IFTP i APTV 48 h nakon terapije. Za ove podatke nismo našli odgovarajuće objašnjenje.

U skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nađene su značajne razlike u vrijednostima APTV između sva tri mjerenja (prije, te 4 h i 48 h nakon terapije).

Rezultati su dijelom očekivani, jer 4 h nakon terapije nije moguće u većeg broja bolesnika s DVT postići terapijske vrijednosti APTV koje bi odgovarale vrijednostima APTV 48 h nakon terapije.

Značajne razlike u vrijednostima APTV također su nađene u skupini bolesnika s DVT liječenih nadroparinom prije u odnosu na vrijednosti 4 h i 48 h nakon terapije. Nije bilo značajne razlike u vrijednostima APTV 4 h i 48 h nakon terapije.

U praksi se APTV primjenjuje samo u bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom, a ne nakon primjene niskomolekularnih heparina, s obzirom da neznatno utječe na promjene APTV i nema značenja u praćenju njegovog djelovanja. Zbog toga je i APTV očekivano značajno veći u skupini bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom u odnosu na bolesnike s DVT liječene nadroparinom. Mi smo ga prvenstveno rabili zbog postizanja terapijskog djelovanja u skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom. U našem ispitivanju nismo mjerili anti Xa aktivnost, a dosadašnja istraživanja ukazuju na to da su njegove vrijednosti najviše 4 h nakon terapije, te da nisu povezane s vrijednostima IFTP (91,101,102).

U skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom vrijednosti ukupnog i slobodnog IFTP 4 h i 48 h nakon terapije nisu bile u korelaciji s vrijednostima APTV. Navedeni podaci odgovaraju rezultatima iz literature (105), tj. ukazuju da pri maksimalnim vrijednostima APTV nisu postignute i maksimalne vrijednosti IFTP, što bi se očekivalo s obzirom na postignute terapijske vrijednosti APTV. Maksimalni porast IFTP nastupa nakon prvog sata terapije s trajanjem oko 3 sata, dok se terapijske vrijednosti APTV mjere tek nakon 4 h od početka terapije nefrakcioniranim heparinom, te traju sve do prekida terapije. Stoga smo mišljenja da se radi o dva različita i neovisna protuzgrušavajuća mehanizma.

S obzirom na dobne skupine, u starijoj dobnoj skupini (>50 godina) 4 h i 48 h nakon liječenja nefrakcioniranim heparinom, vrijednosti slobodnog IFTP su bile značajno veće (60,3 naprama 44,0 ng/ml nakon 4 h, te 33,7 naprama 19,2 ng/ml nakon 48 h) nego u mlađoj dobnoj skupini (≤50 godina). Značajne razlike u vrijednostima slobodnog IFTP su također zabilježene u starijoj dobnoj skupini prije (22,3 naprama 14,9 ng/ml) i 48 h nakon primjene nadroparina (19,3 naprama 12,1 ng/ml) u odnosu na bolesnike s DVT ≤50 godina.

Poznato je da su vrijednosti IFTP veće u starijoj životnoj dobi (44,106). U našem ispitivanju to se odnosilo ne samo na početne vrijednosti slobodnog IFTP tj. prije terapije u skupini nadroparin, već i nakon terapije nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom u starijoj dobnoj skupini. Vjerojatno s obzirom na razvoj aterosklerotskog procesa tj.

oštećenja endotela dolazi do povećane ekspresije TF što ujedno povećava ekspresiju i IFTP koji je vezan za endotelne stanice. Djelovanjem heparina, kako nefrakcioniranog tako i niskomolekularnog tj. nadroparina, dolazi do otpuštanja IFTP s endotela, te povećanja vrijednosti slobodnog IFTP koja je značajno viša u starijoj dobnoj skupini.

Hoke i sur. (107) su na dosad najvećem broju ispitanika s DVT (N=611) mjerili vrijednosti slobodnog IFTP u skupinama bolesnika do 50 godina i starijim od 50 godina. Značajno veće vrijednosti imala je starija dobna skupina ($15,6 \pm 5,3$ naprama $11,5 \pm 4,2$ ng/ml) što odgovara podacima iz našeg ispitivanja.

U svim mjerenjima (prije, te 4 h i 48 h nakon terapije) nisu nađene razlike u vrijednostima ukupnog IFTP između dobnih skupina liječenih nefrakcioniranim heparinom niti nadroparinom. O vrijednostima ukupnog IFTP u odnosu na dobne skupine nismo našli podataka u literaturi.

Dosadašnja istraživanja djelovanja nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina provedena su većinom na životinjskim modelima, te na zdravoj i mlađoj populaciji osim u radu Brown i sur. (105) gdje su se ispitivali bolesnici s VTE, atrijskom fibrilacijom, akutnim koronarnim sindromom i cerebrovaskularnim incidentom. Prosječna starost naših ispitanika je bila 66 godina., a poznato je da godinama postupno dolazi do porasta vrijednosti IFTP.

Nedostatak prirodnih inhibitora zgrušavanja kao što su AT III, PC i PS predstavlja velik rizik za razvoj VTE. Posljednji otkriveni inhibitor zgrušavanja, IFTP, snažan je inhibitor kompleksa TF-F VIIa i F Xa, te je jedini poznati inhibitor vanjskog puta zgrušavanja. Svi biokemijski, molekularni i fiziološki aspekti IFTP ukazuju na to da bi mogući nedostatak ovog inhibitora, a osobito u odnosu na ranije navedene inhibitore, trebao biti značajan faktor u razvoju tromboembolije. Unatoč tom saznanju, do sada nije bilo većih studija koje bi potvrdile i jasno ukazivale da nedostatak IFTP u značajnoj mjeri uzrokuje trombozu. Razlog tome može se tražiti u mogućim nepotpunim i neučinkovitim laboratorijskim testovima koji se izričito odnose na mjerenje aktivnosti slobodnog IFTP, različitim molekularnim oblicima, te rasprostranjenosti IFTP u organizmu. Treba također uzeti u obzir spoznaju da je DVT višezročna bolest.

Zbog toga su potrebna daljnja usavršavanja laboratorijskih metoda, poglavito za mutacije gena IFTP i aktivnost slobodnog IFTP, istraživanja na većim skupinama ispitanika kako zdravih tako i onih s DVT s različitim etiološkim čimbenicima, u mlađim i starijim dobnim skupinama. Navedena buduća saznanja mogla bi ukazati na to postoje li razlike u djelovanju nadroparina i drugih niskomolekularnih heparina u odnosu na

nefracionirani heparin na otpuštanje IFTP tj. na moguć različit protuzgrušavajući mehanizam djelovanja.

6. ZAKLJUČCI

1. U skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom značajno su bile veće vrijednosti slobodnog IFTP 4 h nakon terapije u odnosu na bolesnike liječene nadroparinom (medijani vrijednosti: 52,85 naprama 36,8 ng/ml, $P=0,003$).
2. Značajno su bile veće vrijednosti slobodnog IFTP 48 h nakon liječenja nefrakcioniranim heparinom u odnosu na skupinu bolesnika s DVT liječenih nadroparinom (26,5 naprama 18,5 ng/ml, $P=0,008$).
3. Razlike ukupnog IFTP između skupina bolesnika s DVT prije i poslije (4 i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom nisu bile značajne.
4. Nađena je značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP u skupini bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom prije i 4 h poslije terapije (25,8 naprama 52,9 ng/ml, $P<0,001$). Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije i 48 h poslije terapije (25,8 naprama 26,5 ng/ml, $P=0,390$), dok je utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima mjerenim 4 i 48 h nakon terapije nefrakcioniranim heparinom (52,9 naprama 26,5 ng/ml, $P<0,001$).
5. Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP u bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom prije i 4 h poslije terapije (87,5 naprama 121,2 ng/ml, $P=0,001$). Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 48 h poslije terapije (87,5 naprama 87,7 ng/ml, $P=0,775$), dok postoji statistički značajna razlika u vrijednostima mjerenih 4 i 48 h poslije terapije nefrakcioniranim heparinom (121,2 naprama 87,7 ng/ml, $P<0,001$).
6. Statistički značajna razlika je pronađena u bolesnika s DVT između vrijednosti slobodnog IFTP prije i 4 h poslije (20,8 naprama 36,8 ng/ml, $P<0,001$), te 4 i 48 h poslije terapije nadroparinom (36,8 naprama 18,5 ng/ml, $P<0,001$). Ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima slobodnog IFTP prije i 48 h poslije terapije nadroparinom (20,8 naprama 18,5 ng/ml, $P=0,437$).

7. Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 4 h poslije (92,0 naprama 114,2 ng/ml, $P < 0,001$), te 4 i 48 h poslije terapije nadroparinom u bolesnika s DVT (114,2 naprama 82,0 ng/ml, $P < 0,001$). Također je nađena statistički značajna razlika u vrijednostima ukupnog IFTP prije i 48 h poslije terapije nadroparinom (92,0 naprama 82,0 ng/ml, $P = 0,021$).

8. Statistički značajne pozitivne korelacije pronađene su između APTV i ukupnog IFTP (Spearmanov $\rho = 0,284$, $P = 0,046$) u skupini bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom.

9. U skupini bolesnika s DVT, 4h nakon liječenja nadroparinom nađene su značajne pozitivne korelacije između APTV i slobodnog IFTP (Spearmanov $\rho = 0,292$, $P = 0,041$). Također su pronađene značajne pozitivne korelacije u skupini bolesnika s DVT 48 h nakon liječenja nadroparinom između APTV i slobodnog IFTP (Spearmanov $\rho = 0,451$, $P = 0,002$), te APTV i ukupnog IFTP (Spearmanov $\rho = 0,342$, $P = 0,017$).

10. U bolesnika ≤ 50 godina s DVT skupina liječena nefrakcioniranim heparinom u odnosu na skupinu bolesnika liječenih nadroparinom imala je značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije (19,2 naprama 12,1 ng/ml, $P = 0,0404$).

11. U bolesnika > 50 godina s DVT skupina liječena nefrakcioniranim heparinom u odnosu na skupinu bolesnika liječenih nadroparinom imala je značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP 4 h nakon terapije (60,3 naprama 39,0 ng/ml, $P = 0,001$), te slobodnog IFTP 48 h nakon terapije (33,7 naprama 19,3 ng/ml, $P = 0,0144$).

12. Skupina bolesnika > 50 godina u odnosu na skupinu bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječena nefrakcioniranim heparinom imala je značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP 4 h nakon terapije (60,3 naprama 44,0 ng/ml, $P = 0,0172$), te slobodnog IFTP 48 h nakon terapije (33,7 naprama 19,2 ng/ml, $P = 0,0111$).

13. Skupina bolesnika > 50 godina u odnosu na skupinu bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječena nadroparinom imala je značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije

(22,3 naprama 14,9 ng/ml, $P=0,0135$), te slobodnog IFTP 48 h nakon terapije (19,3 naprama 12,1 ng/ml, $P=0,0097$).

14. Razlike ukupnog IFTP u bolesnika s DVT nisu bile značajne niti između terapijskih niti između dobnih skupina prije , 4 h i 48 h poslije terapije.

7. SAŽETAK

Brojni su uzroci nastanka duboke venske tromboze (DVT). Unatoč tome u svakodnevnoj praksi često nismo u mogućnosti razjasniti siguran razlog nastanka DVT. Kao mogući rizični čimbenik za DVT navodi se smanjena koncentracija inhibitora faktora tkivnog puta (IFTP) koji je jedini poznati inhibitor vanjskog puta zgrušavanja. Nakon primjene heparina njegova se plazmatska koncentracija povećava. Nije u potpunosti poznat ni antitrombotski mehanizam djelovanja heparina, a naročito razlike u djelovanju nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina (nadroparina).

S obzirom na navedenu problematiku osnovni zadatak je bio ispitati postoje li razlike u koncentraciji ukupnog i slobodnog IFTP u bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim i nadroparinom. Također je bio cilj ispitati postoji li povezanost koncentracije IFTP (ukupnog i slobodnog) s aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV), te postoje li razlike u koncentraciji ukupnog i slobodnog IFTP ovisno o dobi bolesnika s DVT prije i za vrijeme liječenja nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom.

Ispitivanja su provedena u 100 bolesnika kod kojih smo dvodimenzionalnim obojenim doplerom dijagnosticirali DVT. Jedna skupina (50 bolesnika) je liječena nefrakcioniranim heparinom, a druga (također 50 bolesnika) nadroparinom. Sve navedene parametre smo mjerili prije, te 4 i 48 h nakon terapije.

U bolesnika s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom nakon 4 i 48 h nađene su statistički značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP u odnosu na skupinu bolesnika liječenih nadroparinom. Statistički značajno veće bile su vrijednosti slobodnog IFTP nakon 4 h u skupinama bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom u odnosu na vrijednosti prije i 48 h nakon terapije. Nije bilo statistički značajne razlike između vrijednosti slobodnog IFTP mjerenih prije i 48h poslije terapije nefrakcioniranim heparinom i nadroparinom. Razlike ukupnog IFTP između terapijskih skupina nisu bile značajne. Nađene su statistički značajne pozitivne korelacije između vrijednosti ukupnog IFTP i APTV prije terapije u skupini bolesnika liječenih nefrakcioniranim heparinom, dok su u skupini bolesnika liječenih nadroparinom bile značajne pozitivne korelacije između vrijednosti slobodnog IFTP i APTV 4 i 48 h poslije terapije, te ukupnog IFTP i APTV 48 h poslije terapije. Skupina bolesnika ≤ 50 godina liječena nefrakcioniranim heparinom imala je značajno veće vrijednosti slobodnog IFTP 48 h nakon terapije u odnosu na skupinu liječenu nadroparinom. Vrijednosti slobodnog IFTP 4 i 48 h poslije terapije

nefrakcioniranim heparinom u bolesnika s DVT >50 godina bilo su značajno veće u odnosu na bolesnike ≤50 godina i na dobnu skupinu >50 godina liječenu nadroparinom.

Rezultati ispitivanja ukazuju na to da primjena nefrakcioniranog heparina u odnosu na nadroparin u bolesnika s DVT uzrokuje statistički značajno veći porast slobodnog IFTP koji ima protuzgrušavajuće djelovanje, dok razlike ukupnog IFTP nisu značajne. Nakon 48 h u objema terapijskim skupinama vrijednosti slobodnog IFTP su se izjednačile s vrijednostima prije terapije, što bi moglo ukazivati na smanjene rezerve navedenog čimbenika u bolesnika s DVT.

8. SUMMARY

Although there are numerous causes of deep vein thrombosis (DVT), the exact cause of DVT may frequently be difficult to identify with certainty in daily routine. A decreased concentration of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as the only known inhibitor of the extrinsic pathway of coagulation has been implicated as a potential risk factor for DVT. The administration of heparin results in its increased plasma concentration. The mechanism of heparin antithrombotic action and differences in the action of unfractionated and low-molecular heparin (nadroparin) have not yet been fully clarified.

Considering the issues stated above, the main objective was to assess the possible differences in the concentration of total and free TFPI between DVT patients treated with unfractionated heparin and those administered nadroparin. The aim was also to determine the possible correlation of TFPI (total and free) concentration with activated partial thromboplastin time (APTT) and differences in the concentration of total and unbound TFPI according to DVT patient age before and during the treatment with unfractionated heparin and nadroparin.

The study included 100 patients with DVT diagnosed by two-dimensional color Doppler, divided into two groups of 50 patients: one group treated with unfractionated heparin and the other treated with nadroparin. Study parameters were determined before, and at 4 h and 48 h of therapy administration.

Statistically significantly higher levels of free TFPI were recorded in DVT patients administered unfractionated heparin in comparison with those treated with nadroparin at 4 h and 48 h. At 4 h of therapy administration, the levels of free TFPI were statistically significantly higher as compared with the levels measured before and 48 h of therapy administration in both patient groups. There was no statistically significant difference between the levels of free TFPI measured before and 48 h of either unfractionated heparin or nadroparin administration. Between-group differences in total TFPI did not reach statistical significance. Total TFPI showed a statistically significant positive correlation with APTT before therapy in the group of patients treated with unfractionated heparin. In the group of patients treated with nadroparin, a significant positive correlation was found between free TFPI and APTT at 4 h and 48 h, and between total TFPI and APTT at 48 h of therapy administration. In the group of DVT patients aged ≤ 50 administered unfractionated heparin, significantly higher levels of free TFPI were recorded at 48 h of therapy

administration as compared with the age-matched group administered nadroparin. In the group of DVT patients aged >50 treated with unfractionated heparin, the levels of free TFPI were significantly higher at both 4 h and 48 h as compared with the patients age \leq 50 and the age-matched group administered nadroparin.

In comparison with nadroparin, study results showed the use of unfractionated heparin in the treatment of DVT patients to cause a statistically significantly greater increase in the level of free TFPI, which has an anticoagulant action, whereas differences in total TFPI were not statistically significant. At 48 h, the levels of free TFPI returned to pretherapeutic values in both therapy groups, possibly suggesting reduction of the factor reserve in DVT patients.

9. LITERATURA

1. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1-5.
2. Oger E . Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study group. *Thromb and Haemost* 2000;83:657-60.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 suppl 1):14-8.
4. Llobet D, Falkon L, Mateo J, Vallve C, Martinez E, Fontcuberta J, *et al.* Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in two out of three members of a family with thrombophilia. *Thromb Res* 1995;80:413-8.
5. Dahm A, Van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, *et al.* Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003;101:4387-92.
6. Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolys* 1995;6:7-13.
7. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 103-12.
8. Sandset PM, Abildgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res* 1988; 50: 803-13.
9. Gori AM, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, *et al.* Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thromb Haemost* 1999;81:589-93.
10. Ostergaard P, Nordfang O, Petersen LC, Valentin S, Kristensen H. Is tissue factor pathway inhibitor involved in the antithrombotic effect of heparins? *Biochemical considerations. Haemostasis* 1993;23:107-11.
11. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:539-48.
12. Sandset PM, Abildgaard U. Extrinsic pathway inhibitor – the key to feedback control of blood coagulation initiated by tissue thromboplastin. *Haemostasis* 1991;21:219-39.
13. Novotny WF, Brown SG, Miletich JP, Rader DJ, Broze GJ, Jr. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples. *Blood* 1991; 78: 387-93.
14. Kanabrocki EL, George M, Hermida RC, Messmore HL, Ryan MD, Ayala DE, *et al.* Day-night variations in blood levels of nitric oxide, T-TFPI, and E-selectin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:339-45.

15. Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F, Colognesi I, Frigato E, Foa A, *et al.* Daily and circadian rhythms of tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:646-9.
16. Valentin S, Ostergaard P, Kristensen H, Nordfang O. Simultaneous presence of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and low molecular weight heparin has a synergistic effect in different coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolys* 1991;2:629-35.
17. Harenberg J, Malsch R, Heene DL. Tissue factor pathway inhibitor: proposed heparin recognition region. *Blood Coagul Fibrinolys* 1995;6:50-6.
18. Girard TJ, Eddy R, Wesselschmidt RL, MacPhail LA, Likert KM, Byers MG, *et al.* Structure of the human lipoprotein-associated coagulation inhibitor gene. *J Biol Chem* 1991;266:5036-41.
19. Bajaj MS, Kuppuswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8869-73.
20. Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP. Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. On behalf of the Subcommittee on tissue factor pathway inhibitor (TFPI) of the Scientific and standardization committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;73:873-5.
21. Kereveur A, Enjyoji K, Masuda K, Yutani C, Kato H. Production of tissue factor pathway inhibitor in cardiomyocytes and its upregulation by interleukin-1. *Thromb Haemost* 2001;86:1314-9.
22. Petit L, Lesnik P, Dachet C, Moreau M, Chapman MJ. Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:309-15.
23. Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, Peterson TE, Broze GJ Jr, Simari RD. Expression of tissue factor pathway inhibitor in vascular smooth muscle cells and its regulation by growth factors. *Circ Res* 1998;83:1264-70.
24. Crawley J, Lupu F, Westmuckett AD, Severs NJ, Kakkar VV, Lupu C. Expression, localization, and activity of tissue factor pathway inhibitor in normal, and atherosclerotic human vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1362-73.
25. Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2001;86:959-72.
26. Maroney SA, Haberichter SL, Friese P, Collins ML, Ferrel JP, Dale GL, *et al.* Active tissue factor pathway inhibitor is expressed on the surface of coated platelets. *Blood* 2007;109:1931-7.

27. Broze GJ, Jr, Lange GW, Duffin KL, MacPhail L. Heterogeneity of plasma tissue factor pathway inhibitor. *Blood Coagul Fibrinol* 1994; 5:551-9.
28. Girard TJ, Warren LA, Novotny WF, Likert KM, Brown SG, Miletich JP, *et al.* Functional significance of the Kunitz-type inhibitory domains of lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Nature* 1989; 338: 518-20.
29. Petersen LC, Bjorn SE, Olsen OH, Nordfang O, Norris F, Norris K. Inhibitory properties of separate recombinant Kunitz-type-protease-inhibitor domains from tissue-factor-pathway inhibitor. *Eur J Biochem* 1996; 235:310-6.
30. Broze GJ, Girard TJ, Novotny WF. Regulation of coagulation by Kunitz-type inhibitor. *Biochemistry* 1990;29;7539-46.
31. Piro O, Broze GJ, Jr. Role for the Kunitz-3 domain of tissue factor pathway inhibitor-alpha in cell surface binding. *Circulation* 2004;110:3567-72.
32. Mine S, Yamazaki T, Miyata T, Hara S, Kato H. Structural mechanism for heparin-binding of the third Kunitz domain of human tissue factor pathway inhibitor. *Biochemistry* 2002;41:78-85.
33. Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:539-48.
34. Hackeng TM, Sere KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3106-11.
35. Li A, Wun TC. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) by plasmin: effect on TFPI activity. *Thromb Haemost* 1998;80:423-7.
36. Salemink I, Franssen J, Willems GM, Hemker HC, Li A, Wun TC, *et al.* Factor Xa cleavage of tissue factor pathway inhibitor is associated with loss of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 1998;80:273-80.
37. Ott I, Malcouvier V, Schomig A, Neumann FJ. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor-1 by thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:279-81.
38. Ariëns RA, Alberio G, Moia M, Mannucci PM. Low levels of heparin-releasable tissue factor pathway inhibitor in young patients with thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:203-7.
39. Tardy-Poncet B, Tardy B, Laporte S, Mismetti P, Amiral J, Piot M, *et al.* Poor anticoagulant response to tissue factor pathway inhibitor in patients with venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:507-10.
40. Bombeli T, Piccapietra B, Boersma J, Fehr J. Decreased anticoagulant response to tissue factor pathway inhibitor in patients with venous thromboembolism and otherwise no evidence of hereditary or acquired thrombophilia. *Thromb Haemost* 2004;91:80-6.

41. Kleesiek K, Schmidt M, Gotting C, Schwenz B, Lange S, Muller-Berghaus G, *et al.* The 536C→T transition in the human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene is statistically associated with a higher risk for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1-5.
42. Miyata T, Sakata T, Kumeda K, Uchida K, Tsushima M, Fujimura H, *et al.* C-399T polymorphism in the promoter region of human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene does not change the plasma TFPI antigen level and does not cause venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;80:345-6.
43. Arnaud E, Moatti D, Emmerich J, Aiach M, de Prost D. No link between the TFPI V264M mutation and venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:159-60.
44. Ariëns RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolys* 1995;6:433-7.
45. Hansen JB, Olsen JO, Osterud B. Physical exercise enhances plasma levels of extrinsic pathway inhibitor (EPI). *Thromb Haemost* 1990;64:124-6.
46. Novotny WF, Brown SG, Miletich JP, Rader DJ, Broze GJ Jr. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples. *Blood* 1991;78:387-93.
47. Morishita E, Asakura H, Saito M, Yamazaki M, Ontachi Y, Mizutani T, *et al.* Elevated plasma levels of free-form of TFPI antigen in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2001;154:203-12.
48. Hansen JB, Huseby KR, Huseby NE, Sandset PM, Hanssen TA, Nordoy A. Effect of cholesterol lowering on intravascular pools of TFPI and its anticoagulant potential in type II hyperlipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 879-85.
49. Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U. Elevated plasma levels of the factor Xa-TFPI complex in cancer patients. *Thromb Res* 2002; 105:33-6.
50. Lindahl AK, Sandset PM, Abildgaard U. The present status of tissue factor pathway inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 439-49.
51. Lindahl AK, Abildgaard U, Stokke G. Release of extrinsic pathway inhibitor after heparin injection: increased response in cancer patients. *Thromb Res* 1990;59:651-6.
52. Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U. Elevated plasma levels of the factor Xa-TFPI complex in cancer patients. *Thromb Res* 2002; 105:33-6.
53. Werling RW, Zacharski LR, Kisiel W, Bajaj SP, Memoli VA, Rousseau SM. Distribution of tissue factor pathway inhibitor in normal and malignant tissues. *Thromb Haemost* 1993;69:366-9.
54. Mousa S, Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004;92:627-33.

55. Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, Davila M, Mousa SA, Robson T, *et al.* The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33: 643-52.
56. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:104-7.
57. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002;25:1340-5.
58. Vambergue A, Rugeri L, Gaveriaux V, Devos P, Martin A, Fermon C, *et al.* Factor VII, tissue factor pathway inhibitor, and monocyte tissue factor in diabetes mellitus: influence of type of diabetes, obesity index, and age. *Thromb Res* 2001;101:367-75.
59. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, *et al.* Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99:1780-7.
60. Koh KK, Ahn JY, Kim DS, Han SH, Shin MS, Ryu WS, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on tissue factor activity, C reactive protein, and the tissue factor pathway inhibitor. *Am J Cardiol* 2003;91:371-3.
61. Dahm AE, Iversen N, Birkenes B, Ree AH, Sandset PM. Estrogens, selective estrogen receptor modulators, and a selective estrogen receptor down-regulator inhibit endothelial production of tissue factor pathway inhibitor. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006;6:40.
62. Erman M, Abali H, Oran B, Haznedaroglu IC, Canpinar H, Kirazli S, *et al.* Tamoxifen-induced tissue factor pathway inhibitor reduction: a clue for an acquired thrombophilic state? *Ann Oncol* 2004;15:1622-6.
63. Hoibraten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism- results from a randomized, double blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85:775-81.
64. Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, Abrahamsen B, Brixen K, Mosekilde L, *et al.* Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: A randomized controlled study. *J Thromb Haemost* 2003;1:1208-14.
65. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, *et al.* Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008;6:346-51.

66. Chouhan VD, Comerota AJ, Sun L, Harada R, Gaughan JP, Rao AK. Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: a possible mechanism for antithrombotic effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2812-7.
67. Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bermes EW Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6 Suppl 1: 57-64.
68. Gori AM, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, *et al.* Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thromb Haemost* 1999;81:589-93.
69. Westmuckett AD, Lupu C, Roquefeuil S, Krausz T, Kakkar VV, Lupu F. Fluid flow induces upregulation of synthesis and release of tissue factor pathway inhibitor in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2474-82.
70. Lupu C, Poulsen E, Roquefeuil S, Westmuckett AD, Kakkar VV, Lupu F. Cellular effects of heparin on the production and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2251-62.
71. Nordfang O, Bjorn SE, Valentin S, Nielsen LS, Wildgoose P, Beck TC, *et al.* The C-terminus of tissue factor pathway inhibitor is essential to its anticoagulant activity. *Biochemistry* 1991; 30: 10371-6.
72. Wesselschmidt R, Likert K, Girard T, Wun TC, Broze GJ, Jr. Tissue factor pathway inhibitor: the carboxy-terminus is required for optimal inhibition of factor Xa. *Blood* 1992; 79: 2004-10.
73. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, *et al.* Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 290:238-47.
74. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, *et al.* Administration of drotrecogin alfa (activated) in early stage sepsis (ADDRESS) study. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
75. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Sem Thromb Hemost* 1990;16:12-8.
76. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, Co.;1994. str. 837-60.
77. Andersson LO, Barowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III, and by gel filtration. *Thromb Res* 1976;9:575-83.

78. Bick R, Fareed J. Low molecular weight heparins: differences and similarities in approved preparations in the United States. *Clinical Applications Thrombosis/ Hemostasis* 1999; 5:63-6.
79. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688-98.
80. Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK. Heparin cofactor II. Purification and properties of heparin dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982;257:2162-9.
81. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, *et al.* A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-7.
82. Hirsch J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, *et al.* Heparin and low molecular weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficiency and safety. *Chest* 2001;119:64-94.
83. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Oxford: Blackwell Science LTD. 2005: 110-12.
84. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. AHA Scientific Statement: guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:9.
85. Novotny WF, Palmier M, Wun TC, Broze GJ, Jr, Miletich JP. Purification and properties of heparin-releasable lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Blood* 1991; 78: 394-400.
86. Valentin S, Larnkjer A, Ostergaard P, Nielsen JJ, Nordfang O. Characterization of the binding between tissue factor pathway inhibitor and glycosaminoglycans. *Thromb Res* 1994; 75: 173-83.
87. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost* 1996;22 suppl 1:77-91.
88. Hansen JB, Sandset PM, Huseby NE, Bendz B, Ostergaard P, Nordoy A. Differential effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on intravascular tissue factor pathway inhibitor: evidence for a difference in antithrombotic action. *Br J Haematol* 1998; 101:638-46.
89. Hansen J-B, Sandset PM. Differential effects of low molecular weight heparin and unfractionated heparin on circulating levels of antithrombin and tissue factor pathway inhibitor (TFPI): a possible mechanism for difference in therapeutic efficacy. *Thromb Res* 1998;91:177-81.
90. Jeske W, Hoppensteadt D, Callas D, Koza MJ, Fareed J. Pharmacological profiling of recombinant tissue factor pathway inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22:213-9.

91. Alban S, Gastpar R. Plasma levels of total and free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as individual pharmacological parameters of various heparins. *Thromb Haemost* 2001; 85:824-9.
92. Depasse F, Gonzales de Suso MJ, Lagoutte I, Fontcuberta J, Borrell M, Samama MM. Comparative study of the pharmacokinetic profiles of two LMWHs-bemiparin (3500 IU, anti-Xa), and tinzaparin (4500 IU, anti-Xa)-administered subcutaneously to healthy male volunteers. *Thromb Res* 2003; 109:109-17.
93. Xu X, Takano R, Nagai Y, Yanagida T, Kamei K, Kato H, *et al.* Effect of heparin chain length on the interaction with tissue factor pathway inhibitor (TFPI). *Int J Biol Macromol* 2002; 30:151-60.
94. Ma Q, Tobu M, Schultz C, Jeske W, Hoppensteadt D, Walenga J, *et al.* Molecular weight dependent tissue factor pathway inhibitor release by heparin and heparin oligosaccharides. *Thromb Res* 2007; 119:653-61.
95. Mousa SA, Bozarth J, Barrett JS. Pharmacodynamic properties of the low molecular weight heparin, tinzaparin: effect of molecular weight distribution of plasma tissue factor pathway inhibitor in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:727-34.
96. Brodin E, Svensson B, Paulssen RH, Nordoy A, Hansen JB. Intravascular release and urinary excretion of tissue factor pathway inhibitor during heparin treatment. *J Lab Clin Med* 2004; 144:246-53.
97. Nasstrom B, Stegmayr B, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142:90-9.
98. Hansen JB, Sandset PM, Huseby KR, Huseby NE, Nordøy A. Depletion of intravascular pools of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) during repeated or continuous intravenous infusion of heparin in man. *Thromb Haemostasis* 1996;76:703-9.
99. Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl 2):48-56.
100. Hansen JB, Naalsund T, Sandset PM, Svensson B. Rebound activation of coagulation after treatment with unfractionated heparin and not with low molecular weight heparin is associated with partial depletion of tissue factor pathway inhibitor and antithrombin. *Thromb Res* 2000;100:413-7.
101. Bendz B, Hansen JB, Andersen TO, Østergaard P, Sandset PM. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not with two low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1999;107:756-62.
102. Depasse F, Heilmann JJ, Busson J, Clonier F, Samama MM. Free TFPI and activated factor VII profiles after multiple subcutaneous doses of 175 anti-Xa IU/kg per day of tinzaparin (Innohep) in healthy volunteers. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:153.

103. Gouin-Thibault I, Pautas E, Depasse F, Andreux JP, Siguret V. Heparin-releasable TFPI is not depleted after repeated injections of tinzaparin at therapeutic dose for up to 30 days. *J Thromb Haemost* 2003;1:2694-5.
104. Mousa SA, Bozarth J, Hainer JW, Sprogel P, Johansen K, Barrett JS. Pharmacodynamic of tinzaparin following 175 IU/kg subcutaneous administration in healthy volunteers on plasma tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2001; suppl:P2299.
105. Brown JR, Kuter DJ. The effect of unfractionated vs. low molecular weight heparin on tissue factor pathway inhibitor levels in hospital inpatients. *Thromb Haemost* 2001; 85:979-85.
106. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Kuller LH, Bajaj SP, Sabharwal AK, *et al.* Correlates of antithrombin , protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost* 1998; 80:134-9.
107. Hoke M, Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, *et al.* Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 94:787-90.

10. ŽIVOTOPIS

Petar Gaćina, Prim. mr.sc., dr.med.

Rođen 10. lipnja 1961. u Splitu, Hrvatska

Oženjen, otac kćerke i sina

Zavod za hematologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“

Vinogradska c. 29, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: + 385 1 37 87 571

Obrazovanje:

Osnovno i srednje obrazovanje završio sam u Splitu

1981.-1986. studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

1986.-1987. pohađao poslijediplomski studij iz „Javnog zdravstva i epidemiologije“ -smjer epidemiologija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1987. odradio obvezatni staž i položio državni ispit

1988.-1992. radio kao liječnik opće medicine u Domu narodnog zdravlja „Dr Petar Vitezica“ u Splitu

1992. magistrirao s temom „Angiografsko istraživanje visceralnih abdominalnih arterija u bolesnika s generaliziranom aterosklerozom“

1992.-1996. specijalizacija iz interne medicine u KBC „Split“ i KB „Sestre milosrdnice“. Položio specijalistički ispit 29. veljače 1996.

1996. poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja liječnika I kategorije: „Ultrazvuk abdominalnih organa“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006.g. priznat mi je naziv primarijusa

2007.g. priznat mi je status subspecijaliste hematologa

Od 1996. radim na Zavodu za hematologiju KB „Sestre milosrdnice“ kao odjelni liječnik, a od 2004.g. kao v.d. šefa Odjela poliklinike i hematološke dnevne bolnice

1998-2006 tajnik i blagajnik Hrvatskog društva za hemostazu i trombozu, a od 2008. dopredsjednik.

Član sam Hrvatskog zbora liječnika, te Hrvatskog hematološko-transfuziološkog društva.

Govorim i pišem engleski i talijanski jezik

Na sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu održanoj 26. studenog 2002. godine, prihvaćena mi je prijava za stjecanje doktorata medicinskih znanosti s temom: „Koncentracija inhibitora faktora tkivnog puta u bolesnika s dubokom venskom trombozom liječenih nefrakcioniranim i niskomolekulskim heparinom“.

ZNAČAJNIJE PUBLIKACIJE

1. Gaćina M, Hebrang A, Boschi S, Praprotnik T, **Gaćina P**. Angiografska analiza patoloških promjena vertebralnih arterija u dijagnostici ishemije mozga. *Radiol Jugosl* 1991; 25:97-101.
2. Stanimirović A, Skerlev M, **Gaćina P**, Beck T, Stipić T, Basta Juzbašić A. Leprosy in Croatia in the twentieth century. *Lepr Rev* 1995; 66(4): 318-23.
3. Ljubičić N, Vrkljan M, Pintarić H, **Gaćina P**. Superior mesenteric, celiac and common hepatic arterial blood flow in healthy adults: hemodynamic appraisal with color doppler flow imaging. *Croat J Gastroenterol Hepatol* 1996; 5(4): 91-4.
4. Roić D, Ljubičić N, Roić G, Vrkljan M, Kusić Z, **Gaćina P**. Celiac artery and superior mesenteric artery blood flow in patients with chronic pancreatitis: Ultrasonic duplex-doppler analysis. *Acta clin Croat* 1997;36:71-76.
5. Ljubičić N, Pintarić H, Kujundžić M, Vrkljan M, Altabas V, **Gaćina P**. Ultrasound imaging in the diagnosis of acute alcoholic hepatitis: importance of intrahepatic arterial dilatation. *Acta clin Croat* 1999;38:3-6.
6. Ljubičić N, Spajić D, Vrkljan M, Altabas V, Doko M, Zovak M, **Gaćina P**, Mihatov Š. The value of ascitic fluid polymorphonuclear cell count determination during therapy of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47(35):1360-3.
7. Vrkljan M, Thaller V, Lovričević I, **Gaćina P**, Rešetić J, Bekić M *et al*. Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. *Coll Antropol* 25 (2001); 2: 485-92.
8. Jajić-Benčić I, **Gaćina P**, Katalinić-Janković V, Benčić I. *Nocardia asteroides* pulmonary infection: A case report. *Acta Clin Croat* 2002; 41: 259-62.
9. Fodor-Alagić Lj, Stančić V, **Gaćina P**, Čaržavec D, Nikolić-Heitzler V, Planinc D *et al*. Reactive and clonal thrombocytosis: cytokines and acute phase reactants. *Acta Clin Croat* 2004; 43:97-102.

10. **Gaćina P**, Čaržavec D, Raić B, Car B, Stančić V, Pejša V. Hereditary protein S deficiency and recurrent venous thrombosis: A case report. *Acta Clin Croat* 2004; 43:301-3.
11. Pejša V, Grgurević I, Kušec R, **Gaćina P**. Rapid decrease in high titer of factor VIII inhibitors upon immunosuppressive treatment in severe postpartum acquired hemophilia A. *Croat Med J* 2004 Apr; 45(2) : 213-6.
12. **Gaćina P**, Čaržavec D, Raić B, Stančić V. Prolonged activated partial thromboplastin time: A case report. *Acta Clin Croat* 2005; 44: 385-8.
13. **Gaćina P**, Čaržavec D, Stančić V, Pejša V. Treatment of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Acta Clin Croat* 2006; 45:31-5.
14. **Gaćina P**, Čaržavec D, Stančić V, Pejša V. Dental procedures in patients receiving oral anticoagulant therapy. *Acta Clin Croat* 2006; 45:101-4.
15. **Gaćina P**, Kušec R, Čaržavec D, Raić B, Stančić V. Acquired factor V inhibitor: A case report. *Acta Clin Croat* 2006; 45:199-201.
16. Bečejac B, **Gaćina P**, Stančić V, Čaržavec D, Čurić-Jurić S, Matovinović M. Malignant thyroid lymphomas. *Acta Clin Croat* 2007; 46:147-50.
17. **P. Gaćina**. Varfarin u stomatološkoj praksi. *Liječ Vjesn* 2007;129 (suppl 3): 57-8.

Poglavlja u knjizi

1. Vrkljan M, Škorić B, Bošković M, Thaller V, **Gaćina P**. PTSD: Alternativni obrazac aktivnosti hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi na stres// Umjetnost i znanost u razvoju životnog potencijala/ Prstačić M (ur). Zagreb: Hrvatska udruga za psihosocijalnu onkologiju, 2002.
2. **Gaćina P**. Bolesti krvi i krvotvornih organa. Poremećaji krvarenja i zgrušavanja// Burketova oralna medicina- dijagnostika i liječenje (prijevod)/ Mravak-Stipetić M (ur). Zagreb, Medicinska naklada, 2006.

Magistarski rad

1. Angiografsko istraživanje visceralnih abdominalnih arterija u bolesnika s generaliziranom aterosklerozom. Medicinski fakultet, Zagreb 1992. Voditelj: Hebrang A.

11. POPIS KRATICA

DVT	duboka venska tromboza
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija
PNH	paroksizmalna noćna hemoglobinurija
AT III	antitrombin III
PC	protein C
PS	protein S
F V	faktor V
IFTP	inhibitor faktora tkivnog puta
F X	faktor X
F VII	faktor VII
TF	tkivni faktor
Kunitz domena 1	K1
Kunitz domena 2	K2
Kunitz domena 3	K3
VTE	venska tromboembolija
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
ELISA	enzimimunoanaliza
PAI 1	inhibitor aktivatora plazminogena 1
MTHFR	metiltetrahidrofolat reduktaza
APCR	rezistencija na aktivirani protein C

LA	lupus antikoagulans
acl	antikardiolipinska protutijela
K3EDTA	kalijeva sol etilen diamino tetraoctena kiselina
PV	protrombinsko vrijeme
TV	trombinsko vrijeme

12. POPIS TABLICA

Tablica 1. Prikaz ispitanika prema spolu i terapijskoj skupini

Tablica 2. Prikaz ispitanika prema dobnoj i terapijskoj skupini

Tablica 3. Terapijske doze nadroparina za bolesnike s DVT prema tjelesnoj težini

Tablica 4. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Tablica 5. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Tablica 6. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Tablica 7. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Tablica 8. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Tablica 9. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Tablica 10. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 11. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 12. Statistika-vrijednosti mjerenja APTV 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 13. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 14. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 15. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 16. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 17. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 18. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 19. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 20. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 21. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 22. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 23. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 24. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 25. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 26. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 27. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 28. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 29. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 30. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Tablica 31. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 32. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 33. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 34. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 35. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 36. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Tablica 37. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Tablica 38. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Tablica 39. Statistika-vrijednosti mjerenja slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Tablica 40. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Tablica 41. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Tablica 42. Statistika-vrijednosti mjerenja ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

13. POPIS SLIKA

Slika 1. Stvaranje inhibitorne strukture IFTP/Xa/VIIa/TF

Slika 2. Razgradnja inhibitora faktora tkivnog puta

Slika 3. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 4. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 5. Grafički prikaz vrijednosti APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 6. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Slika 7. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Slika 8. Grafički prikaz vrijednosti APTV u bolesnika s DVT prije i poslije (4 h i 48 h) liječenja nadroparinom

Slika 9. Grafički prikaz vrijednosti APTV prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 10. Grafički prikaz vrijednosti APTV 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 11. Grafički prikaz vrijednosti APTV 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 12. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 13. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 14. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 15. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 16. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 17. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 18. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 19. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 20. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 21. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 22. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 23. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nefrakcioniranim heparinom

Slika 24. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom

Slika 25. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom

Slika 26. Povezanost vrijednosti slobodnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nadroparinom

Slika 27. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT prije liječenja nadroparinom

Slika 28. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 4 h poslije liječenja nadroparinom

Slika 29. Povezanost vrijednosti ukupnog IFTP s APTV u bolesnika s DVT 48 h poslije liječenja nadroparinom

Slika 30. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT godina liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 31. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 32. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 33. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 34. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 35. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 36. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 37. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 38. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 39. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 40. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 41. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom i nefrakcioniranim heparinom

Slika 42. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 43. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 44. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 45. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 46. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 47. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nefrakcioniranim heparinom

Slika 48. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Slika 49. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Slika 50. Grafički prikaz vrijednosti slobodnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Slika 51. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP prije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Slika 52. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 4 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom

Slika 53. Grafički prikaz vrijednosti ukupnog IFTP 48 h poslije terapije u skupinama bolesnika ≤ 50 godina i > 50 godina s DVT liječenih nadroparinom