

e-journal CVM
електронско списание за
кардиоваскуларна медицина



12/24



Одговорен уредник

Проф. д-р Маријан Бошевски

Уреднички одбор

**Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, Проф.д-р Љубица
Георгијевска Исмаил, Проф. д-р Сашко Кедев, Проф. д-р Силвана
Јованова, Проф. д-р Марија Вавлукис, Проф. д-р Анастасија Стојшиќ,
Проф. д-р Васил Трајков, Проф. д-р Драган Симиќ**

Издавачки одбор

Проф. д-р Јорго Костов, Виш Науч.Сор.д-р Ирена Митевска,

Технички уредник

Д-р Ристе Секулоски

**Издава Македонско здружение по кардиологија, Водњанска 17 Скопје
marijan.bosevski@yahoo.com, contact@mscardiology.org.mk**





Содржина

Воведно 3

Ревизијален приказ 4

Оригинален труд 9

Art is medicine / Medicine is art 17



Воведно

Почитувани колеги,

12. број електронското списание за кардиоваскуларна медицина е посветен на тромбозата, која има двојно значење, на физиолошки механизам, но и патолошко клинички феномен. За првпат е споменуван од Платон, а потоа од Целзус 30 години п.н.е. Хунтер во 18 век се приближува до модерниот концепт на флеботромбоза и тромбофлебитис, кој во 20 век, како термини, за прв пат ги употребува Браус.

Во овој број два трудови - еден ревијален, за кој на покана се одзва проф. Слободан Обрадовиќ, како уредник на Heart & Blood Vessels, како официјално списание на Српското кардиолошко здружение, но и еден изворен тематски труд.

На крајот од 2024 година и прагот на Новата година би сакал да Ви посакам среќни празници со желба за здравје и професионален успех.

Проф. д-р Маријан Бошевски, FESC



Step by step risk stratification in acute pulmonary embolism patients (insights from the Regional Pulmonary Registry – REPER)

Obradovic S1, Dzudovic B1, Salinger S2, Surbatovic T3, Mitevaska I4, Bosevski M4

1Military Medical Academy Belgrade, School of Medicine University of Defense, Serbia

2Clinical Center Nis, School of Medicine University of Nis, Serbia

3Magistry of pharmacy, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

4University Cardiology Clinic, School of Medicine University of Skopje, North Macedonia

Abstract Management of acute pulmonary embolism (PE) patients depends on the mortality risk for PE-related death and bleeding risk estimation. The management and prognosis also influence the presence of comorbidities which are very often presented and modulate treatment approaches. In this review article we summarize results from our Regional PE registry (REPER) which enrolled more than 2200 patients with acute PE. The aim of this registry was elucidation of risk factors for death and bleeding in hospitalized patients with acute PE

Key words: pulmonary embolism, mortality risk, bleeding risk, reperfusion, thrombolytic therapy

Извадок. Лекувањето на пациентите со акутна белодробна емболија (БЕ) зависи од ризикот за смрт и проценката од крвавење. Третманот и прогнозата зависат од коморбидитетите, кои се присутни и влијаат на лекувањето. Во овој ревијален труд сумираваме резултати од регионалниот регистар (РЕПЕР), кој вклучува повеќе од 2200 пациенти со акутна БЕ. Целта на овој регистар е да се разјаснат факторите на ризик за смрт и крвавење кај хоспитални пациенти со БЕ.

Клучни зборови белодробна емболија, ризик за смрт, ризик за крвавење, реперфузија, тромболиза

Introduction

The management of acute pulmonary embolism (PE) depends on three main factors: risk of dying from acute PE, the presence of various comorbidities and the risk of bleeding. According to European Society of Cardiology guidelines, 4-stratum mortality risk model is recommended for the estimation of PE mortality risk (1). High risk patients are those who had either cardiac arrest or shock state due to PE with systolic blood pressure below 90 mmHg. High risk patients should be treated immediately with reperfusion therapy and their intrahospital mortality is still above 20% in spite of advances in the treatment of acute PE. Intermediate risk PE patients have right ventricle dysfunction caused by pulmonary artery obstruction and sudden, severe afterload, and those who have elevated cardiac troponin blood levels are subclassified as intermediate-high risk PE. Additionally, patients with simplified pulmonary embolism severity score (PESI) of 1 or higher are also intermediate risk PE. Normotensive patients with PESI 0 and without RV dysfunction are low risk patients in whom short hospitalization should be expected and planned.



Risk stratification of acute PE patients

Acute PE is presented with symptoms which depend on the severity of the disease. Syncope is the symptoms related to severe PE in the majority of patients, although syncope could be the first manifestation of even low-risk PE. However, syncope as the manifestation of acute PE is associated with higher hospital mortality only in women who have two times higher hospital mortality than those who haven't syncope (2,3).

When the patient with acute PE is admitted to hospital the most important risk factor, equally important for both sexes is arterial blood pressure, and patients with systolic blood pressure less than 90 mmHg had PE-related mortality higher than 20% at least and probably higher than 30% if this low arterial pressure is sustained for at least 30 minutes after initial fluid loading and oxygen therapy. In patients with hypotension (systolic blood pressure less than 90 mmHg) further risk stratification could be simply achieved with the measurement of arterial oxygenation. Patients with arterial blood oxygenation less than 90% and/or the partial oxygen arterial pressure less than 55 mmHg, have 2-3 times higher risk of hospital mortality (unpublished results from REPER) and should be promptly reperfused.

Additionally, patients with cardiac arrest and need for mechanical ventilation had very dismal prognosis, and the reperfusion as fast as possible with circulatory support should be used without delay. Patients who have cardiac arrest on the first day or who need to be put on mechanical ventilation have a mortality rate around 80%. Extracorporeal mechanical oxygenation needs to be considered in younger patients with acute PE who have cardiac arrest or who are on mechanical ventilation with some reperfusion strategy (1).

Another simple useful parameter available in almost all patients is creatinine clearance. Although calculation of creatinine clearance is not a precise measure of renal function in acute state, clearance calculated with Cockcroft-Gault formula is well correlated to hospital mortality. Patients with creatinine clearance less than 30 ml/min have almost 3-4 times high in hospital mortality in both hypotensive and normotensive acute PE patients (4).

Almost all patients with acute PE have computed tomography pulmonary angiography (CTPA) at admission as this is the gold standard for the diagnosis of acute PE. All normotensive patients should have CTPA at admission, and if it is possible majority of patients with high-risk PE also should have CTPA, although this is difficult to manage and high clinical suspicion with the clear finding on cardiac ultrasound may represent the surrogate for CTPA in patients with circulatory shock. Additionally, at least 5% of patients with acute PE have thrombi which can be visualized during the cardiac ultrasound and those patients do not need CTPA for the diagnostic purposes. The presence of thrombus in the right heart is also a dismal prognostic sign that means at least 2-4 times increased risk for hospital death in both normotensive and hypotensive patients (unpublished results from the REPER). Right ventricle to left ventricle diameter ratio higher than 1 (RV/LV ratio > 1) and the presence of a central thrombus (in main or lobar pulmonary arteries) on an admission CTPA, mean higher hospital mortality only in women but not in men (5).



Some simple electrocardiography signs are also associated with higher risk for intrahospital mortality. The presence of paroxysmal atrial fibrillation and transient right bundle branch block (complete or incomplete) present the risk pattern for death (2-3 times higher) only for women (6,7).

Cardiac ultrasound and cardiac troponin blood levels also have an important role in the risk stratification in normotensive PE patients. Patients with tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) higher than 1.8 cm have zero PE related mortality. Patients with normal troponin have very low PE related mortality, less than 1% and if there is no RV dysfunction PE related mortality rate is zero. Patients who have cardiac troponin blood level above normal with RV dysfunction have PE related mortality rate about 8% (8, and unpublished results from the REPER).

Estimation of risk of bleeding

The main obstacle for the reperfusion therapy is high risk for bleeding on thrombolytic therapy in many subgroups of patients. Using classical systemic thrombolytic protocol with 100 mg of tissue plasminogen activator over two hours, we can expect 10% of major bleeding, 1-2% of intracerebral bleeding and 2-3% of fatal bleeding. When we talk about absolute contraindications for thrombolytic therapy there are several important issues that should be considered. The consequence of using classic protocol of tPA (100 mg for two hours infusion) in patients with absolute contraindication means very high risk for causing serious bleeding that will result in death. Active or recent bleeding (in the last month) in the site where we cannot control bleeding, recent major surgery (several days after surgery), recent (in the last month) ischemic stroke or hemorrhagic stroke at any time, and aortic dissection, are some of the most important and clear absolute contraindications for systemic thrombolytic therapy (1). However, does it mean that this is contraindication for local, catheter directed use of much smaller amounts of thrombolysis (less than 20 mg) which can reperfuse enough pulmonary circulation for a survival of high-risk PE patients? Mechanical catheter aspiration of the large thrombus masses in high-risk PE patients enough to secure circulatory stabilization and survival in the larger cohort of such patients still need clinical confirmation. We also must account that those patients with absolute contraindications for systemic thrombolytic therapy also need full anticoagulation therapy for many days, and that the use of cava filters cares for a lot of possible complications and in many circumstances is not enough to prevent further PE.

Therefore, the estimation of bleeding risk is also important when we consider the use of any amount of thrombolytic therapy. In our cohort of 500 patients who were treated with thrombolytic therapy (any kind) showed that previous bleeding, recent surgery (from the 7-21 day from the surgery), previous use of drugs which could be associated to bleeding (antiplatelet therapy, corticosteroids, non-steroid anti-inflammatory drugs and chemotherapy) and the presence of diabetes mellitus represent independent risk factors for bleeding (9). It is logical to conclude that advanced age, severe liver and renal failure, coagulopathies (thrombocytopenia as the most frequent) are also associated with bleeding in patients receiving thrombolysis. The presence of any of these factors means that patients have higher risk for bleeding, but many patients have neither of these factors and represent the low-risk bleeding patients.



The strategy of reperfusion therapy depends on the estimation risk of death from PE and the risk of bleeding. According to this, we recommend a reperfusion strategy for patients with high-risk and intermediate-high risk PE taking into account the risk for bleeding (10,11).

Treatment of patients with high-risk PE and intermediate-high risk PE

(Intermediate high risk PE, therapy should be started with anticoagulation, if there is no improvement we have to consider escalation of therapy)

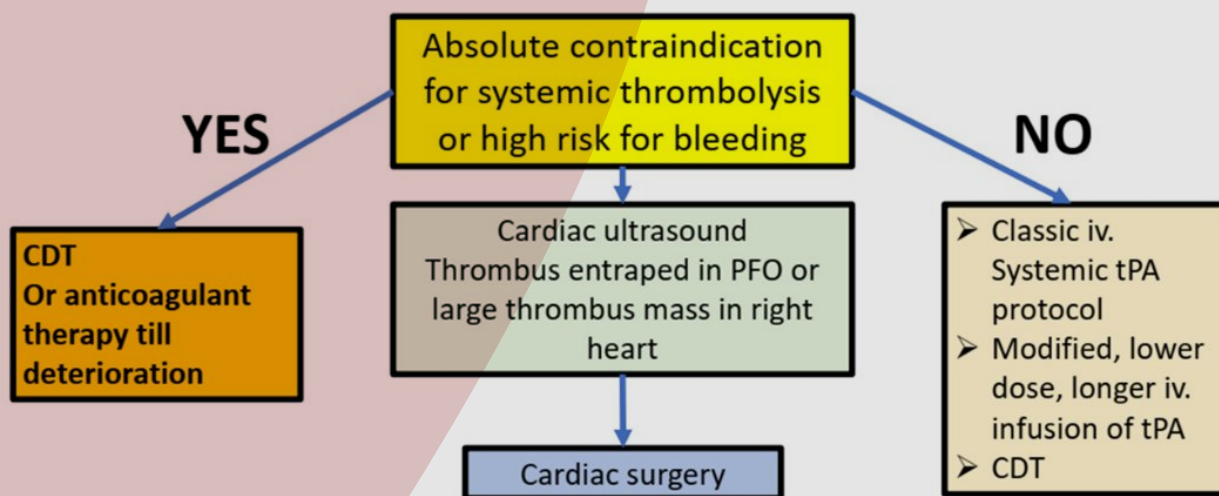


Figure 1. Schematic algorithm of reperfusion therapy in high-risk and intermediate-high risk PE patients with respect to bleeding risk. (CDT – catheter directed therapy, PFO – patent foramen ovale).

References:

1. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of. *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603.
2. Ružičić DP, Dzudovic B, Matijasevic J, et al. Signs and symptoms of acute pulmonary embolism and their predictive value for all-cause hospital death in respect of severity of the disease, age, sex and body mass index: retrospective analysis of the Regional PE Registry (REPER). *BMJ open Respir Res.* 2023; 10(1):e001559.
3. Dzudovic B, Subotic B, Novicic N, et al. Sex-related difference in the prognostic value of syncope for 30-day mortality among hospitalized pulmonary embolism patients. *Clin Respir J* 2020;14(7):645-651.
4. Salinger-Martinovic S, Dimitrijevic Z, Stanojevic D, et al. Renal dysfunction as intrahospital prognostic indicator in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2020;302:143-9.



5. Boškovic-Sekulic J, Sekulic I, Dzudovic B, et al. Sex differences in the prognostic value of computed tomography pulmonary angiography parameters for intrahospital acute pulmonary embolism-related death. *Vojnosanit* 2024, in press.
6. Djuric I, Dzudovic B, Subotic B, et al. The new-onset paroxysmal atrial fibrillation in acute pulmonary embolism is associated with all-cause hospital death in women but not in men. *Diagnostics*. 2023;13(11):1829.
7. Novicic N, Dzudovic B, Subotic B, et al. Electrocardiography changes and their significance during treatment of patients with intermediate-high and high-risk pulmonary embolism. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2020;9:271–8.
8. Boris D, Tamara S, Ivica D, et al. The significance of B-type natriuretic peptide in predicting early mortality among pulmonary embolism patients, alongside troponin: insights from a multicentric registry. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(4):102437.
9. Obradovic S, Subotic B, Dzudovic B, et al. Pulmonary embolism bleeding score index (PEBSI): A new tool for the detection of patients with low risk for major bleeding on thrombolytic therapy. *Thromb Res* 2022;214:138–43.
10. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2022;18(8):e623-e638.
11. Obradovic S, Dzudovic B, Simpson T. Challenges and Considerations in the Management of Acute Pulmonary Embolism: A Critical Analysis of ESC Guidelines. *Vojnosanit pregl* 2024 in press.



ЗНАЧЕЊЕ НА АВО КРВНОГРУПНИОТ СИСТЕМ ЗА ПОЈАВАТА НА ВЕНСКИОТ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ

Елена Ристовска¹, Татјана Макаровска Бојаџиева¹, Емилија Велкова¹, Елена Петковиќ¹, Виолета Дејанова Илиевска¹, Анита Христова Димчева¹, Бојан Тодоровски¹, Маријан Бошевски²

¹ Институт за Трансфузиона медицина, Скопје, Северна Македонија

² Универзитетска клиника за Кардиологија-Скопје, Северна Македонија

THE ROLE OF ABO BLOOD GROUP SYSTEM IN THE OCCURRENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Ristovska E.¹, Makarovska Bojadzieva T.¹, Velkova E.¹, Petkovic E.¹, Dejanova Ilievska V.¹, Hristova Dimceva A.¹, Todorovski B.¹, Bosevski M.²

¹ Institute for Transfusion medicine, Skopje, North Macedonia,

² University Clinic of Cardiology-Skopje, Faculty of Medicine, UKIM, North Macedonia

Abstract

Background. The association of blood group antigens, especially those from the ABO system and some diseases is well known. The alleles of the ABO locus have functional effect on the level of some plasma coagulation factors which contributes to a thrombophilic condition and increase the risk for occurrence of venous thromboembolism.

Aim. To examine relationship between ABO blood genotype with the occurrence of thromboembolic disease in our population, as well as to asses the risk for thrombosis in individuals with non-OO blood group genotype in comparison to those who poses it.

Material and methods. This prospective case control study included 52 patients with a confirmed diagnosis of venous thromboembolism (VTE) and a control group of 50 healthy subjects who do not have a personal or family history of thrombosis. The tests were performed on a sample of venous blood 2-6 ml in EDTA, in the laboratories of the Institute of transfusion medicine in R.N. Macedonia. In addition to the serological ABO typing, ABO aleles from ABO system (A1, A2, O1, O2, B) were determined by molecular methods (PCR-SSP and RT-PCR). Results. The results from ABO phenotyping and ABO genotyping performed in patients with VTE, as well as in the control group, show significant correlation with non-OO genotypes and occurrence of VTE in our population, in manner of increased additional trombotic risk, as a result of ABO system. Patients with VTE with non-OO genotype are with significant higher prevalence with 86.5%, in comparison with 13.5% occurrence of OO genotypes (x2 test $p=0,027$ ($p<0.05$)).

The most frequent genotype in group of patients with VTE is O1A1 with 40.4%, while in control group is O1O1 with 32% occurrence. The genotype O1A1 is most frequent genotype in three groups of patients with VTE, in group of patients with deep vein



thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE) and in those where is diagnosed DVT and PE in the same time, with occurrence of 35.7%, 55.5% and 50% respectively, but with significant lower occurrence of this genotype in control group with 24%. Genotype A1A1 has statistically significant correlation with occurrence of PE in our population. In correlation with occurrence of DVT are O1A1 and O1B genotypes and in correlation with PE is O1A1 genotype.

Conclusion. The results confirm association on ABO blood group system with the occurrence of venous thromboembolism, so non-OO genotypes are connected with higher trombotic risk in comparison with OO genotypes in population in R.N. Macedonia.

Keywords: ABO genotype, ABO alleles, ABO system, venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), thrombophilia.

Вовед. Позната е поврзаноста на крвнотрупните антигени, а особено оние од АВО системот и некои заболувања. Алелите од АВО локусот имаат функционални ефекти врз нивото на одредени плазматски протеини кои учествуваат во процесот на коагулација, така што придонесуваат за состојба на тромбоза и го зголемуваат ризикот за појава на венски тромбоемболизам.

Венскиот тромбоемболизам како мултифакториелна, полигенска болест, најчесто резултат на интеракција на предиспонирачките генетски полиморфизми и стекнати фактори на ризик, истовремено е една од водечките причини за морбидитет и морталитет кај нас и во светот и затоа е секогаш во фокусот на интерес на клиничарите и истражувачите.

АВО крвната група се наследува автозомно кододоминантно, односно секоја индивидуа наследува две АВО алели, по една алела наследна од секој родител. Во рамките на АВО системот постојат и голем број алелски варијации на трите главни алели: А, В и О, кои со методите на молекуларна биологија овозможуваат диференцијација на пет основни алели: О1, О2, А1, А2 и В, комбинирани во 15 генотипови.

АВО локусот има функционални ефекти врз нивоата на vWF и FVIII. Бројни студии укажуваат дека индивидуите кои не се О крвна група во рамки на АВО системот, имаат повисок тромботичен ризик, како резултат на повисоко ниво на FVIII и vWF. Концентрациите на vWF и FVIII кај хомозиготите на А1 и В алелот, односно А1А1 и ВВ генотиповите се малку повисоки во споредба со хетерозиготите А1О или ВО. Индивидуи кои се носители на А1 и В алелите имаат повисок тромботичен ризик, како и висок ризик за рекуренција, така што овие алели може да бидат независни фактори на ризик за појава на венскиот тромбоемболизам.

АВО генотипизацијата треба да биде дел од лабораториските тестови за тромбоза, со можност за утврдување на дополнителен тромботичен ризик кој произлегува од АВО генотипот, како резултат на интеракција помеѓу алелите од АВО системот, одредени тромбофилни маркери и стекнати ризик фактори, како што се коморбидитетите. Овие сознанија може да бидат корисни во делот на адекватна превенција на ВТЕ, со менување на начинот на живот, здравственото однесување и животната средина, со што конечно се влијае на зголемување на јавното здравје.



Цел. Да се испита поврзаноста на ABO крвнотипниот генотип со појавата на венските тромбоемболиски заболувања во нашата популација, како и утврдување на ризикот за тромбоза кај индивидуите кои не се OO крвотипен генотип во споредба со оние кои го поседуваат истоимениот генотип. За таа цел ќе биде испитано:

- Застапеност на ABO фенотипови и ABO генотипови кај пациентите со ДВТ и/или ПЕ и контролната група.
- Поврзаноста на ABO фенотипови и ABO генотипови со појавата на ДВТ и/или ПЕ.

Материјал и методи. Во оваа проспективна case control студија вклучени се 52 пациенти со потврдена дијагноза на венски тромбоемболизам (ВТЕ) и контролна група од 50 здрави испитаници, кои немаат лична или семејна анамнеза за тромбоза. Испитувањата се направени на примерок венска крв 2-6 ml во EDTA, во лабораториите на Институтот за трансфузиона медицина на Р.С. Македонија. ABO крвната група е одредена со серолошки методи во лабораторијата за серолошка крвотипна типизација на дарители на крв. Алелите од ABO системот (A1, A2, O1, O2, B) се одредени со молекуларни методи, полимеразата верижна реакција со секвенсно специфични прајмери (PCR-SSP) и real-time PCR (RT-PCR) во реално (вистинско) време во лабораторијата за молекуларна биологија.

Резултати: Резултатите говорат за значајна поврзаност на не-OO генотиповите со појавата на ВТЕ во нашата популација, врз основа на добиените резултати од ABO фенотипизирањето и ABO генотипизирањето на пациентите со ВТЕ и контролната група.

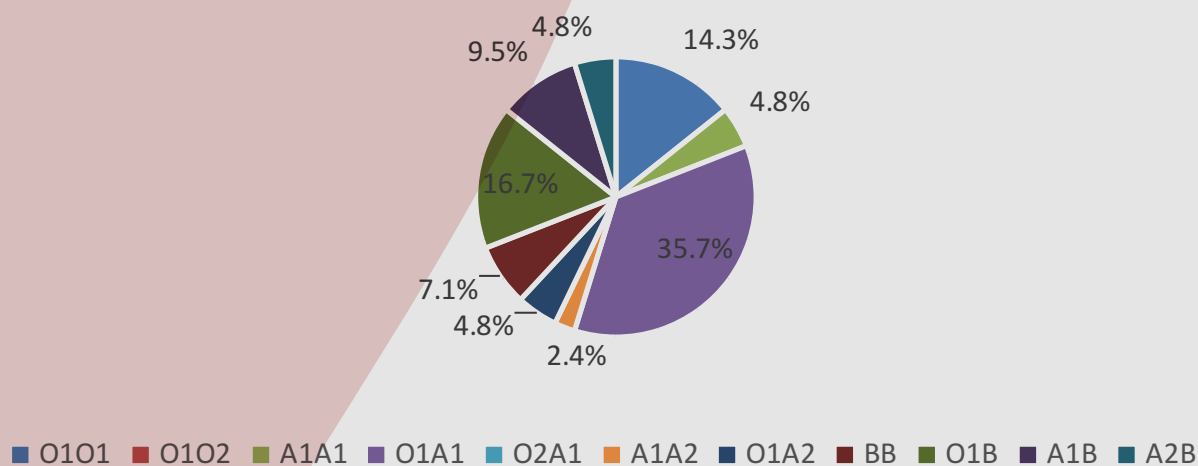
Табела 1. Споредба на инциденца на OO и не-OO генотипови кај пациентите со ВТЕ и кај контролната група

| | Пациенти со ВТЕ број (%) | Контролна група број (%) | P (χ^2 тест) |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| OO | 7 (13.5) | 17 (34.0) | 0.027 |
| не-OO | 45 (86.5) | 33 (66.0) | |



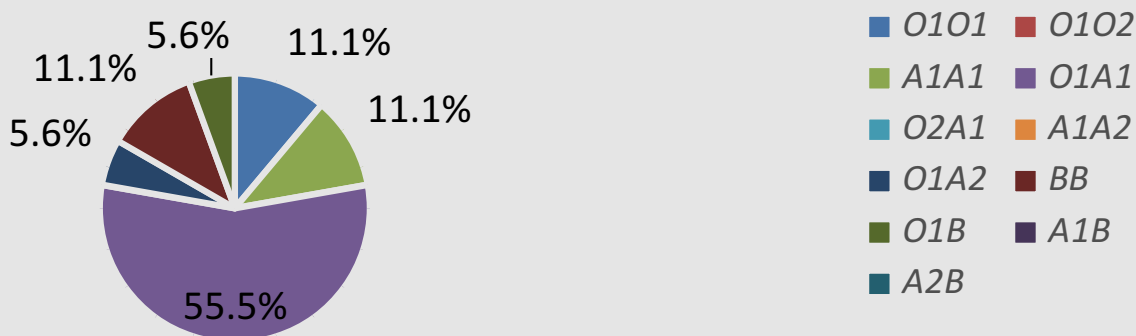
Статистички значајна корелација е пронајдена помеѓу не-ОО генотиповите и појавата на ВТЕ во нашата популација ($p < 0,05$). Значително поголема застапеност имаат не-ОО генотиповите во групата на пациенти со ВТЕ, која изнесува 86,5% (45/52) во однос на ОО генотиповите со застапеност од 13,5% (7/52). Статистичката анализа покажа статистички значаен ризик за тромбоемболиски заболувања кај носителите на генотиповите O1A1/O2A1 со застапеност од 40,4%, во споредба со контролната група каде што нивната застапеност е помала и изнесува 26% ($p=0.029$). Генотипот O1A1 е со најголема застапеност во трите групи на пациенти со ВТЕ, односно во групата на пациенти со длабока венска тромбоза (ДВТ), пулмонална емболија (ПЕ) и кај оние кај кои истовремено е дијагностицирана ДВТ и ПЕ, со застапеност од 35,7%, 55,5% и 50% последователно, а овој генотип е со значително помала застапеност во контролната група од 24%.

Пациенти со ДВТ N=42 (%)



Графикон 1. Графички приказ на застапеност на ABO генотипови кај пациентите со ДВТ

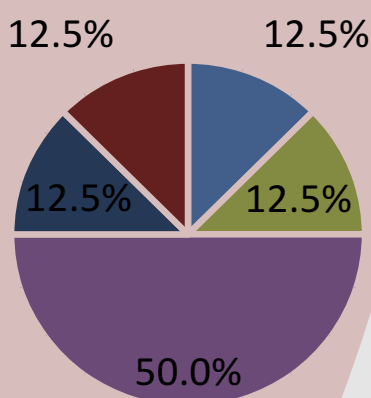
Пациенти со ПЕ N=18 (%)



Графикон 2. Графички приказ на застапеност на ABO генотипови кај пациентите со ПЕ



Пациенти со ДВТ и ПЕН=8 (%)



- O1O1
- A1A1
- O2A1
- O1A2
- O1B
- A2B
- O1O2
- O1A1
- A1A2
- BB
- A1B

Графикон 3. Графички приказ на застапеност на ABO генотипови кај пациентите со ДВТ и ПЕ

Генотипот A1A1 има статички сигнификантна поврзаност со појавата на ПЕ во нашата популација, со примена на логистичка бинарна униваријантна анализа ($p < 0,05$). Во корелација со појавата на ДВТ се O1A1 и O1B генотиповите, а во корелација со ПЕ е O1A1 генотипот. Со ABO генотипизацијата се овозможува поегзактна проценка на тромботичниот ризик, кај пациентите со ВТЕ.

Дискусија. Во актуелното истражување по направена ABO генотипизација на пациентите со ВТЕ и контролната група, од добиените резултати инциденцата на ВТЕ кај не-OO генотиповите е статистички сигнификантно повисока, во однос на OO генотиповите ($p < 0,05$). Значително е повисока инциденцата на ВТЕ кај испитаниците со не-OO генотип 86,5%, во споредба со OO генотипот со 13,5%. Не-OO генотиповите се поврзани со зголемен тромботичен ризик во нашата популација.

Генерално податоците од литературата ја документираат поврзаноста на не-О крвните групи и појавата на ВТЕ, така што приближно двојно е зголемен ризикот за појава на ВТЕ кај не-OO генотиповите во споредба со OO генотиповите. Најголем дел од студиите укажуваат на зголемен ризик за венска тромбоза кај не-OO генотиповите и тука резултатите се прилично конзистентни.

Според Spiezia и соработниците, не-О крвната група е поврзана со повисок ризик за ВТЕ, а со додавање на ризикот од останатите тромбофилни маркери вкупниот тромботичен ризик се зголемува повеќекратно. Ова сознание може да ги идентификува групите на пациенти кои се соодветни за советување, понатамошно тестирање и подобро следење. ABO крвната група има потенцијал да биде вклучена изолирано или во комбинација со тромбофилните маркери, како дел од еден посеопфатен модел за проценка на ризикот за појава на ВТЕ.



Од резултатите на Vasan и сор. ABO крвната група како еден од најважните фактори на ризик за појава на ВТЕ и е во конзистентна поврзаност со појавата на ВТЕ, како прв тромботичен настан, рекурентен или асоциран со провокација.

Од добиените резултати во статистички значајна корелација се издвојуваат хомозиготите на A1 алелот, односно носителите на A1A1 генотипот со појавата на ПЕ во нашата популација. Генотиповите O1A1 и O1B се во корелација со појавата на ДВТ, а во корелација со појавата на ПЕ е O1A1 генотипот (Pearson correlation).

Поврзаноста на ABO системот со појавата на ВТЕ, во дел се објаснува со повисоките концентрации на FVIII и vWF кај индивидуите со не-OO генотип, но ако се додаде дека ABO антигените се присутни на ендотелот на крвните садови и се дополнително можни варијации на серумските нивоа на инфламаторните маркери (ICAM-1, TNF, E-селектин, P-селектин), кои ги детерминира ABO локусот, сето ова делува супортивно на поврзаноста на ABO системот со појавата на ВТЕ. ABO локусот детерминира зголемена предиспонираност кон појава на ВТЕ што е во согласност со добиените резултати, односно големата застапеност на не-OO генотиповите од 86,5% кај пациентите со ВТЕ ($p < 0,05$).

Според Wu и соработниците постои конзистентна поврзаност помеѓу ВТЕ и не-О крвните групи. Тие користејќи комбинирана група од OO/A2A2/A2O како индекс, комбинацијата од A1A1/A1B/BB со OR 2,44 (95% CI 1,79-3,33) и A1O/BO/A2B и OR од 2,11 (95% CI 1,66-2,68). Оттука, не-О крвните групи, особено генотиповите A1A1, A1B, BB сочинувале значителен дел од фракцијата на пациенти со ВТЕ, така што се сугерира ABO генотипизацијата како многу важна алатка во проценката на тромботичниот ризик.

Од добиените резултати од актуелното истражување, во статистички сигнификантна корелација е A1A1 генотипот со појавата на ПЕ во нашата популација ($p < 0,05$). Додека во хрватската популација според Kereš и сор. пациентите со генотипови A1B и BB имаат зголемен ризик за појава на ПЕ.

Од добиените резултати најчест генотип е O1A1 со застапеност од 40,4% кај пациентите со ВТЕ и истовремено е со најголема застапеност во трите групи на пациенти, односно кај пациентите со ДВТ со 35,7%, кај пациентите со ПЕ со најголема застапеност од 55,5% и кај оние со истовремено дијагностицирана ДВТ и ПЕ со 50% застапеност. Генотипот O1A1 во статистички значајна корелација со појавата на ВТЕ во нашата популација. Добиените резултати се во согласност со резултатите на Tirado и сор. во однос на поврзаност на A1 алелот со хиперкоагулабилна состојба од перманентно измерените повисоки нивоа на FVIII, така што A1 алелот се смета за независен фактор на ризик за појава на ВТЕ.

Од податоците на две популационо базирани case-control студии на Wiggins и сор. повторно се утврдува зголемен ризик за ВТЕ кај испитаниците носители на A1 алелот во споредба со O1O1 генотипот. B алелот е поврзан со зголемен ризик за ВТЕ како и за исхемичен мозочен удар. A1B диплотипот бил асоциран со 2,7 пати зголемен ризик за ВТЕ.

Според резултатите од американската проспективна лонгитудиналната етиолошка студија на тромбоемболизмот (LITE), не-О крвната група е независно поврзана со зголемен ризик за идиопатски (непровоциран) ВТЕ и претставува додатен фактор на ризик кај носителите на FV Leiden, што е во



согласност со резултатите на Dentalli и соработниците. Од добиените резултати не-ОО генотиповите се независно статистички сигнификантно поврзани со појавата на ВТЕ во нашата популација ($p=0,027$).

Најважно, во согласност со целите на оваа студија и досегашните добиени резултати, се потврдува корелацијата на АВО крвнотрупниот систем со појавата на венските тромбемболиски заболувања во нашата популација. Оваа студија покажува сигнификантна поврзаност на не-ОО генотиповите со појавата на ВТЕ и зголемен тромботичен ризик кај носителите на А1 алелот.

Потребен е сеопфатен пристап кон ВТЕ, како мултифакториелна болест, која што е воглавно генетски детерминирана, така што не-ОО генотиповите претставуваат додатен фактор на ризик за појава на ВТЕ. Адитивниот ефект на АВО генотипот со тромбофилните маркери, како ген-ген интеракции, понатаму треба да бидат анализирани во комбинација со коморбидитетите и начинот на живот, кои делуваат во синергизам со појава на ВТЕ.

Заклучок. Резултатите ја потврдуваат поврзаноста на АВО крвнотрупниот систем со појавата на венскиот тромбоемболизам во популацијата во Р.С. Македонија, така што не-ОО генотиповите се поврзани со повисок тромботичен ризик во споредба со ОО генотиповите.

Референци:

1. Fumiichiro Yamamoto. Molecular genetics and genomics of the ABO blood group system. September 2021 doi: 10.21037/aob-20-71.
2. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, Cannegieter SC. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2019 Jan;17(1):99-109.
3. Jenkins PV., O'Donnell JS., ABO blood group determinates plasma levels of von Willebrand factor. 2006; 46: 1836-1844.
4. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, Crestani S, Franchini M. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:535-548.
5. Marijan Bosevski, Elizabeta Srbinovska-Kostovska. Venous Thromboembolism—Current Diagnostic and Treatment Modalities Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2016 Sep 15; 4(3):523-525.
6. Trégouët DA, Morange PE. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol.* 2018;180(3):335–45.
7. Sode BF, Allin KH, Dahl M, Gyntelberg F, Nordestgaard BG. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. *CMAJ.* 2013;185:E229–E237.
8. Vasan SK, Rostgaard K, Majeed A et al. ABO Blood Group and risk of thromboembolic and arterial disease: a study of 1.5 million blood donors. *Circulation.* 2016, 133(15):1449-1457.



9. Tatjana Kereš , Irena Jukić , Tomo Svaguša , Ingrid Prkačin , Jasna Bingulac-Popović , Matea Vinković , Ana Hećimović , Marcela Živković , Nikolina Parašilovac
Wien Klin Wochenschr. A1B and BB blood group genotypes are risk factors for pulmonary embolism 2021 Nov;133(21-22):1179-1185.
10. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:62–9.
11. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C, Borrell M, Urrutia T, Fontcuberta J. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93:468-474.
12. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, Rosendaal FR, Heckbert SR, Psaty BM, Rice KM, Lumley T. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost.* 2009;7:263–269.
13. Manco Licínio, Silva Catarina; Fidalgo Teresa; Martinho Patrícia; Sarmiento Ana B.; Ribeiro, M. Letícia. Venous thromboembolism risk associated with ABO, F11 and FGG loci *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 29(6):p 528-532, September 2018.
согласност со резултатите на Dentalli и соработниците. Од добиените резултати не-OO генотиповите се независно статистички сигнификантно поврзани со појавата на VTE во нашата популација ($p=0,027$).



Art is medicine / Medicine is art



Јеромонах Макариј. Богородица Пелагонитиса