

Dijagnostika nasljednih koagulacijskih poremećaja u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

Diagnosis of inherited coagulation disorders in Clinical Hospital Centre Rijeka

Nada Vukelić-Damijani^{1*}, Nataša Katalinić¹, Antica Načinović-Duletić², Jelena Roganović³, Sanja Balen¹

Sažetak. Cilj: Analizirati podatke o dijagnostici nasljednih koagulacijskih poremećaja u Kliničkom bolničkom centru Rijeka te utvrditi pojavnost pojedinih koagulopatija, dob u vrijeme postavljanja dijagnoze i indikacije za laboratorijsku obradu. **Materijali i metode:** U radu je retrospektivno analizirana dijagnostika nasljednih koagulopatija u Kliničkom bolničkom centru Rijeka od 1975. godine do 2014. godine. Korištena je laboratorijska i medicinska dokumentacija Laboratorija za ispitivanje poremećaja zgrušavanja krvi Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu. **Rezultati:** U navedenom razdoblju dijagnosticirano je 117 nasljednih koagulopatija. Najčešće su dijagnosticirane hemofilija A u 33 % slučajeva (39/117) i von Willebrandova bolest u 21 % (25/117), slijede hemofilija B 10 % (12/117), hipofibrinogenemija 10 % (12/117), te ostale rijetke koagulopatije: deficit faktora VII:11/117 (9 %), XI: 8/117 (7 %), V: 3/117 (3 %), XIII: 3/117 (3 %), X:2/117 (2 %) i kombinirani deficit faktora V i VIII:2/117 (2 %). Teški oblik hemofilije A dijagnosticiran je kod 7/39 (18 %), umjereni oblik kod 9/39 (23 %), te blagi oblik kod 23/39 (59 %). Teški oblik hemofilije B dijagnosticiran je kod jedne osobe (8 %), umjereni kod 6 (50 %), a blagi kod 5 (42 %). Indikacija za dijagnostiku poremećaja kod teških oblika koagulopatija bilo je isključivo krvarenje u ranoj dječjoj dobi, a za ostale koagulopatije, uz krvarenje, razlog za dijagnosticiranje su bili prijeoperativna i obiteljska obrada. **Zaključak:** Tijekom četrdesetogodišnjeg razdoblja u Kliničkom bolničkom centru Rijeka dijagnosticirano je 117 nasljednih koagulopatija. Najčešće su hemofilija A i von Willebrandova bolest, slijede hemofilija B i deficit fibrinogena, dok su ostale koagulopatije rijetke. Dobiveni podaci sukladni su s podacima iz literature, izuzev povećane učestalosti hipofibrinogenemije u našoj populaciji.

Ključne riječi: dijagnoza; hemofilija A; hemofilija B, nasljedni koagulacijski poremećaji

Abstract. Aim: To analyse diagnostic data of inherited coagulation disorders in Clinical Hospital Centre Rijeka, to determine the frequency, age of diagnosis and the reasons for laboratory testing. **Methods:** A retrospective analysis of diagnostic data for inherited coagulopathies in Clinical Hospital Centre Rijeka in period from 1975 to 2014. The data were collected from laboratory and medical documentation of Coagulation Laboratory of Clinical Institute for Transfusion Medicine. **Results:** During the study period 117 inherited coagulopathies were diagnosed. The most frequent were haemophilia A 33 % (39/117), von Willebrand disease 21 % (25/117), followed by haemophilia B 10 % (12/117) hypofibrinogenemia 10 % (12/117), and other rare inherited coagulopathies: factor VII: 11/117 (9 %), XI: 8/117 (7 %), V: 3/117 (3 %), XIII: 3/117 (3 %), X: 2/117 (2 %), and combined deficiency of factors V and VIII: 2/117 (2 %). Severe haemophilia A has been diagnosed in 7/39 (18 %), moderate in 9/39 (23 %) and mild in 23/39 (59 %) of cases. Severe haemophilia B has been diagnosed in one case (8 %), moderate in 6 (50 %) and mild in 5 (42 %). The reason for severe coagulopathies diagnosis has been entirely a bleeding in early children's age, while the reasons for other coagulopathies diagnoses have been bleeding, pre-operative testing and family screening. **Conclusion:** In Clinical Hospital Centre Rijeka during forty years period 117 inherited coagulation disorders have been diagnosed. The most common have been haemophilia A, von Willebrand disease, haemophilia B and factor I deficiency, while other coagulopathies have been rare. Collected data are comparable with literature, except higher frequency of hypofibrinogenemia in our population.

Key words: diagnosis; hemophilia A; hemophilia B; inherited coagulation disorders

¹Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

³Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Mr. sc. Nada Vukelić-Damijani, dr. med.
Klinički zavod za transfuzijsku medicinu,
KBC Rijeka
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: transfuzija-susak@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Nasljedni koagulacijski poremećaj ili nasljedna koagulopatija je poremećaj koagulacijskog sustava koji karakterizira nasljedni nedostatak jednog ili više faktora (F) u procesu zgrušavanja krvi. Relativno su rijetka oboljenja, ali zbog mogućih teških i učestalih komplikacija, kao i specifičnog, skupog liječenja, predstavljaju značajan socioekonomski i zdravstveni čimbenik u određenoj populaciji.

Nasljedna koagulopatija poremećaj je koagulacijskog sustava koji je karakteriziran nasljednim nedostatkom jednog ili više faktora u procesu zgrušavanja krvi. To su relativno rijetka oboljenja, ali zbog mogućih teških i učestalih komplikacija, kao i specifičnog, skupog liječenja, predstavljaju značajan socioekonomski i zdravstveni čimbenik u određenoj populaciji.

Nasljedni nedostatci faktora zgrušavanja dijele se u dvije skupine. U prvu skupinu ubrajamo koagulopatije koje se pojavljuju relativno često: hemofilija A (nedostatak faktora VIII), hemofilija B (nedostatak faktora IX) i von Willebrandova bolest, a čine gotovo 95 % svih nasljednih deficita koagulacijskog sustava^{1,2}. U drugu skupinu spadaju rijetke koagulopatije u koje spadaju deficiti svih ostalih faktora zgrušavanja (prirođeni nedostatci faktora I (fibrinogen), II, V, VII, X, XI, XII, XIII) i kombinirani deficiti¹⁻⁵. Učestalost koagulopatija je različita za svaki tip poremećaja pa je tako za hemofiliju A 5 do 10 na 100.000 stanovnika, hemofiliju B 1 na 100.000 stanovnika, von Willebrandovu bolest 2 do 10 na 100.000 stanovnika, nedostatak F VII 1 na 500.000 stanovnika. Najrjeđi je nedostatak F XIII s učestalosti 1 na 2.000.000 stanovnika^{1-3,6,7}.

Nasljedni nedostatci faktora zgrušavanja su raznolika skupina poremećaja. Iako svi deficiti zahvaćaju isti sustav, njihovi poremećaji pokazuju veliku raznolikost, kako u tipu nasljeđivanja, težini poremećaja, kliničkoj simptomatologiji, tako i u izboru i načinu liječenja.

Dijagnostika oboljenja se najčešće postavlja temeljem kliničke simptomatologije u vidu krvarenja, bilo spontanog, bilo posttraumatskih, dok se blaži deficiti mogu otkriti slučajnim testiranjem koagu-

lacijskog statusa u sklopu prijeoperativne obrade, ili obradom obitelji nakon dijagnosticiranog poremećaja u nekog od članova obitelji. Dijagnoza se postavlja laboratorijski, izvođenjem testova kojima se dokazuje aktivnost pojedinog faktora zgrušavanja. Za faktore vanjskog puta zgrušavanja (faktori II, V, VII i X) koriste se jednostupanjski koagulometrijski testovi po principu izvođenja protrombinskog vremena, a za faktore unutarnjeg puta (faktori VIII, IX, XI i XII) testovi po principu aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena^{1,3}. Von Willebrandova bolest je kompleksna i dijagnostički zahtjevnija, a bazira se na nekoliko testova: ispitivanje ristocetin-kofaktorske aktivnosti von Willebrandova faktora (vWF:RCo), određivanje antigena von Willebrandova faktora (vWF:Ag), određivanje aktivnosti koagulacijskog faktora VIII, ispitivanje agregabilnosti trombocita inducirano ristocetinom te imunoelektroforeza faktora.

Klasifikacija hemofilije A i B radi se temeljem postotka aktivnosti faktora VIII, odnosno faktora IX (teški oblik < 1 %, umjereni ili srednje teški oblik 1 – 5 %, blagi oblik 5 – 40 %)^{1,2,5}. Von Willebrandova bolest je autosomno nasljedna koagulopatija, sa širokim rasponom kliničke simptomatologije i laboratorijskih parametara, koji uvjetuju i kompleksnu klasifikaciju poremećaja. Veći broj lakših oblika ostaje neprepoznat, pa je i učestalost ovog poremećaja teško točno odrediti, kao i postaviti adekvatnu dijagnozu bolesti u nekim slučajevima^{1,2}.

Klinička simptomatologija koagulopatija ovisi o vrsti i težini poremećaja, a može varirati od spontanog i životno ugrožavajućih krvarenja, pa do klinički asimptomatskih oblika bolesti^{1,2,3,8}.

Cilj rada bio je istražiti dijagnostiku nasljednih koagulopatija u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka i pojavnost pojedinih koagulopatija, te ih analizirati prema težini poremećaja, dobi i razlogu dijagnosticiranja.

MATERIJAL I METODE

U radu su ispitane i analizirane sve nasljedne koagulopatije dijagnosticirane u četrdesetgodinjem razdoblju od 1. siječnja 1975. do 31. prosinca 2014. godine u KBC-u Rijeka. Korišteni su medicinski i laboratorijski podaci iz arhive Laboratorija za ispitivanje poremećaja zgrušavanja krvi Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu KBC-a Rijeka. Za

analizu su korišteni podaci o tipu koagulopatije, stupnju poremećaja, spolu te dobi pacijenta u vrijeme postavljanja dijagnoze. Ispitivana je populacija pretežno Primorsko-goranske, Istarske i Ličko-senjske županije, a manjim dijelom i drugih regija. Za laboratorijsko dijagnosticiranje koagulacijskih poremećaja u ispitanika koristili su se sljedeći testovi:

- rutinski pregledni testovi koagulacijskog sustava: protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), koncentracija fibrinogena te broj trombocita;
- testiranje aktivnosti pojedinih faktora koagulacije mjerenjem aktivnosti faktora zgrušavanja (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII) na principu bazičnog testa (PV ili APTV) uz korištenje faktor deficijentne plazme;
- ispitivanje aktivnosti faktora XIII određivano je fotometrijskom metodom;
- u dijagnostici von Willebrandove bolesti mjerena je ristocetin-kofaktorska aktivnost (vWFR:CoF), kod dijela pacijenata vWF:Ag, ispitivanje agregabilnosti trombocita inducirane ristocetinom, uz određivanje aktivnosti koagulacijskog faktora VIII;
- dodatna dijagnostika bila je trombelastografija (TEG).

Statistička obrada podataka

Podaci su statistički obrađeni u programu STATISTICA 12. (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Budući da je testiranje normalnosti raspodjele podataka o

dobi postavljanja dijagnoze Kolmogorov-Smirnovljevim testom pokazalo da raspodjela podataka nije normalna podatci su prikazani medijanom i rasponom. Test razlike proporcija korišten je kako bi se utvrdilo postoji li statistički značajna razlika u učestalosti oboljenja s obzirom na spol, a statistička značajnost određena je na razini $P < 0,05$.

REZULTATI

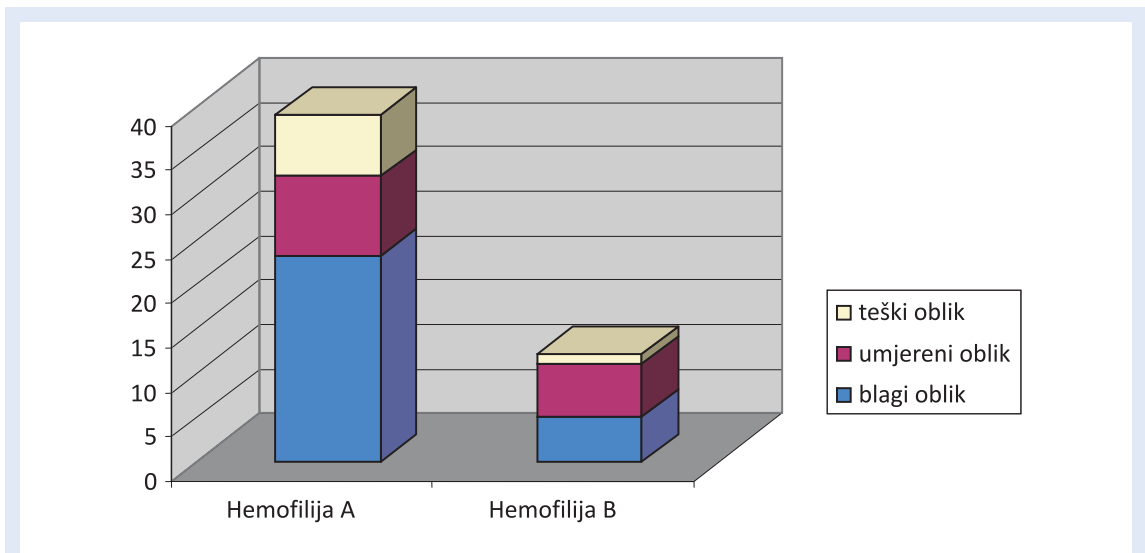
Tijekom četrdesetogodišnjeg razdoblja laboratorijske dijagnostike poremećaja hemostaze u našoj ustanovi dijagnoza nasljedne koagulopatije postavljena je kod 117 osoba, od kojih su 71 % muškarci (83/117) i 29 % žena bilo manje (34/117).

Najčešće nasljedne koagulopatije bile su hemofilija A 33 % (39/117) i von Willebrandova bolest 21 % (25/117). Hemofilija B dijagnosticirana je kod 12 ispitanika (10 %), kao i nasljedni deficit fibrinogena ili faktora I (10 %), a deficit faktora VII kod 11 pacijenata (9 %). Slijedi deficit faktora XI kod 8 ispitanika (7 %), a zatim po brojnosti i ostali rijetki koagulacijski deficiti: deficit faktora V kod 3 (3 %), faktora XIII (3 %), faktora X (2 %) te kombinirani deficit faktora V i VIII (2 %). Ukupan broj i spolna raspodjela pojedinih koagulopatija prikazana je u tablici 1.

Testom razlike proporcija nasljedne koagulopatije statistički se značajno češće dijagnosticiraju u muškoj populaciji ($P < 0,001$). Ako se isključe hemofilije koje su karakteristično oboljenje muškaraca, nema statističke značajnosti u raspodjeli ostalih koagulopatija prema spolu ($P > 0,05$).

Tablica 1. Učestalost dijagnosticiranih nasljednih koagulopatija u KBC-u Rijeka u razdoblju od 1975. do 2014. godine

| Koagulopatija (deficit faktora zgrušavanja) | Muškarci | | Žene | | Ukupno | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Hemofilija A (faktor VIII) | 39 | 100 | 0 | 0 | 39 | 33 |
| von Willebrandova bolest | 13 | 52 | 12 | 48 | 25 | 21 |
| Hemofilija B (faktor IX) | 12 | 100 | 0 | 0 | 12 | 10 |
| Fibrinogen (faktor I) | 4 | 33 | 8 | 67 | 12 | 10 |
| Faktor VII | 3 | 27 | 8 | 73 | 11 | 9 |
| Faktor XI | 4 | 50 | 4 | 50 | 8 | 7 |
| Faktor V | 2 | 67 | 1 | 33 | 3 | 3 |
| Faktor XIII | 3 | 100 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Faktor X | 2 | 100 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Kombinirani deficit faktora V + VIII | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 | 2 |
| Ukupno | 83 | 71 | 34 | 29 | 117 | 100 |

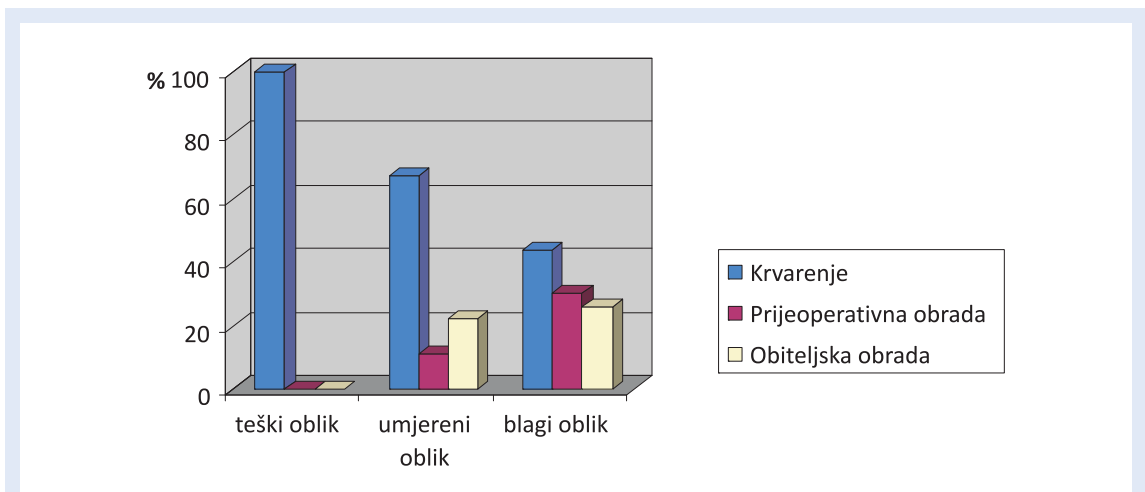


Slika 1. Broj dijagnosticiranih hemofilija A i B prema težini poremećaja

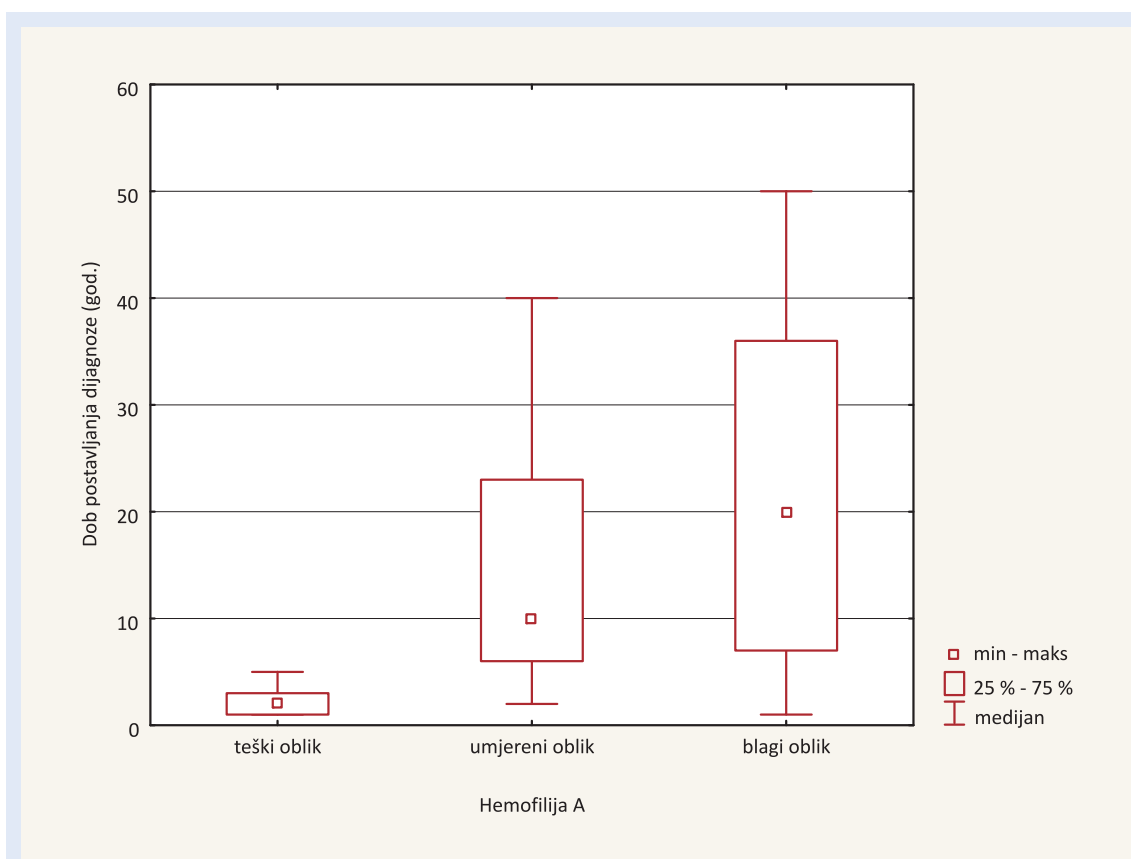
Analizirajući nivo aktivnosti faktora VIII najmanje je bilo teških oblika (18 %), slijedi umjereni ili srednje teški oblik (23 %), a najčešće je dijagnosticiran blagi oblik hemofilije A (59 %) (slika 1). Kod svih ispitanika s teškim oblikom hemofilije A razlog za testiranje je bilo krvarenje. Kod umjerenih ili srednje teških oblika povod za testiranje je bilo krvarenje kod 6/9 (67 %), obiteljska obrada zbog sumnje na poremećaj kod 2/9 (22 %), a prijeoperativna obrada kod jednog (11 %) ispitanika. Za postavljanje dijagnoze blagog oblika hemofilije A krvarenje je bilo razlog za testiranje kod 10/23 osobe (44 %), prijeoperativna obrada kod 7/23 (30 %), te obrada članova obitelji kod 6/23 ili

26 % (slika 2). Medijan dobi postavljanja dijagnoze teškog oblika hemofilije A bio je 2 godine (raspon od 1 do 5 godina), za umjereni oblik medijan je bio 10 godina (raspon od 2 do 40 godina), a za blagi oblik medijan je bio 20 godina (raspon od 1 do 50 godina) (slika 3).

Hemofilija B ili deficit faktora IX je dijagnosticiran kod 12 muških osoba. Teški oblik je dijagnosticiran kod jedne osobe (8 %), umjereni oblik kod 6 (50 %), a blagi kod 5 osoba (42 %) (slika 1). Razlog za dijagnosticiranje teškog oblika bolesti bilo je krvarenje. Za umjereni oblik razlog dijagnosticiranja je bilo krvarenje kod 4 osobe (66 %), prijeoperativna obrada kod jedne osobe (22 %) i obitelj-



Slika 2. Razlozi za laboratorijsku obradu i postavljanje dijagnoze hemofilije A



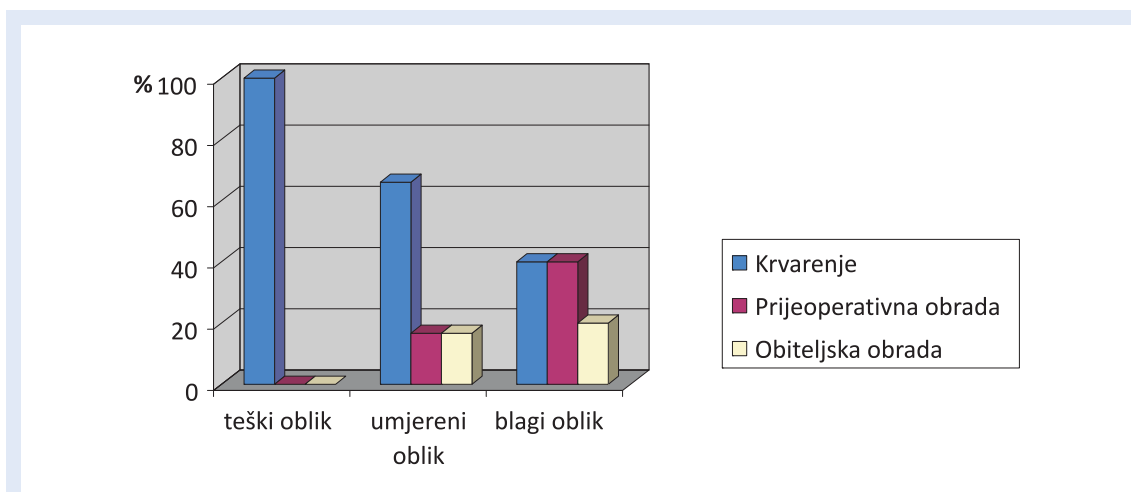
Slika 3. Dob postavljanja dijagnoze hemofilije A u donosu na težinu poremećaja

ska obrada koagulopatije kod jedne osobe (22 %). Razlog za testiranje kod blagih oblika hemofilije B su bili krvarenje kod dvojice (40 %), kao i prijeoperativna obrada (40 %), a obiteljska obrada kod jednog muškarca (20 %) (slika 4).

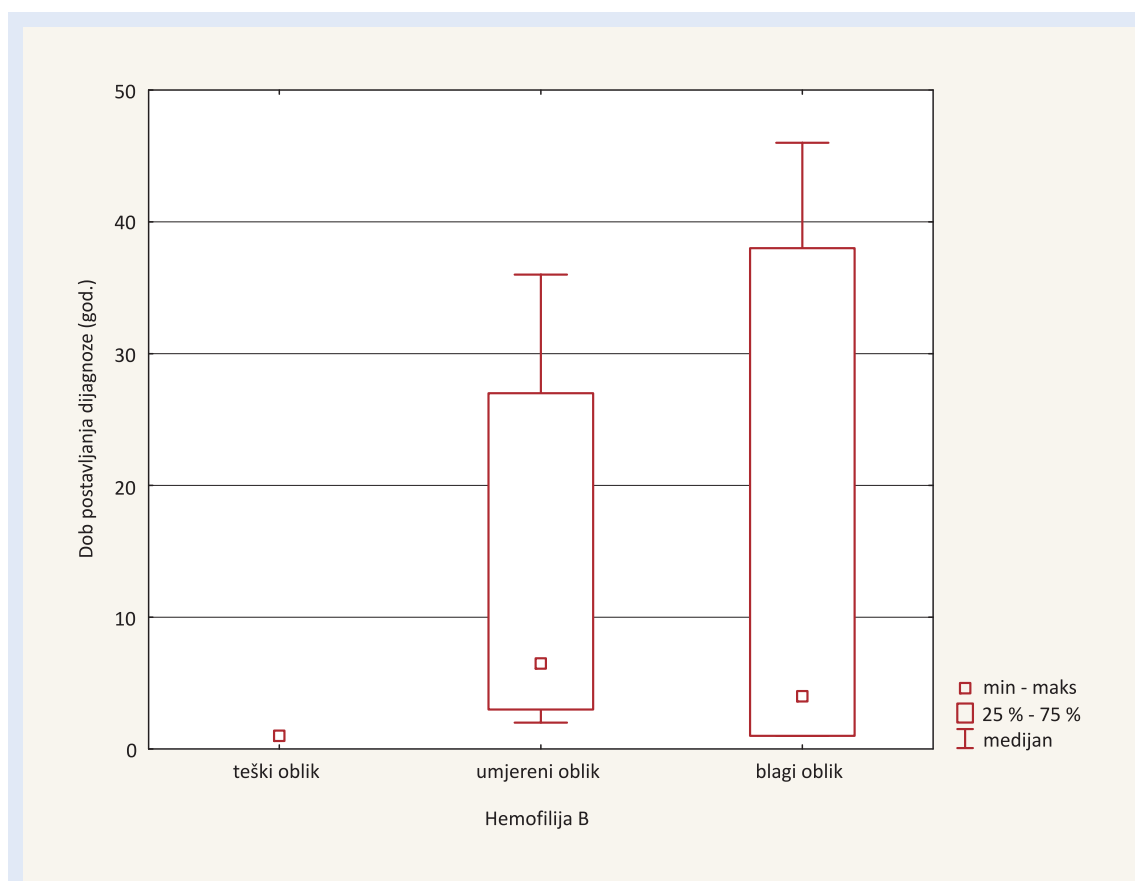
Dijagnoza teškog oblika hemofilije B postavljena je u jednog pacijenta u prvoj godini života. Kod

umjerenog oblika medijan dobi za postavljanja dijagnoze je 6,5 godina (raspon 2 – 36 godina), a za blagi oblik medijan je bio 4 godine (raspon 1 – 46 godina) (slika 5).

U našoj ustanovi uz hemofilije najučestalija nasljedna koagulopatija bila je von Willebrandova bolest koja je dijagnosticirana kod 25 osoba, 13



Slika 4. Razlozi za laboratorijsku obradu i postavljanje dijagnoze hemofilije B



Slika 5. Dob postavljanja dijagnoze hemofilije B u donosu na težinu poremećaja

muškaraca i 12 žena, s medijanom dobi postavljanja dijagnoze od 17 godina (raspon 1 – 40 godina). Najčešći razlog za postavljanje dijagnoze von Willebrandove bolesti bilo je krvarenje kod 12 osoba (48 %), obiteljska obrada kod 10 (40 %), te prijeoperativna obrada kod triju osoba (12 %). Ti-

pove von Willebrandove bolesti zbog ograničenih laboratorijskih mogućnosti nije bilo moguće odrediti.

Među češće dijagnosticiranim koagulopatijama je i nasljedna hipofibrinogenemija, dijagnosticirana kod 12 osoba (4 muškarca i 8 žena). Medijan dobi

Tablica 2. Dob postavljanja dijagnoze nasljednih koagulopatija

| Koagulopatija (deficit faktora zgrušavanja) | N | Dob postavljanja dijagnoze | |
|--|----|----------------------------|---------------|
| | | medijan/godine | raspon/godine |
| Hemofilija A (faktor VIII) | 39 | 10 | 1 – 50 |
| von Willebrandova bolest | 25 | 17 | 1 – 40 |
| Hemofilija B (faktor IX) | 12 | 5 | 1 – 46 |
| Fibrinogen (faktor I) | 12 | 32,5 | 4 – 52 |
| Faktor VII | 11 | 41 | 19 – 61 |
| Faktor XI | 8 | 43 | 24 – 54 |
| Faktor V | 3 | 29 | 5 – 30 |
| Faktor XIII | 3 | 12 | 5 – 33 |
| Faktor X | 2 | 34,5 | 21 – 48 |
| Kombinirani deficit faktora V + VIII | 2 | 28 | 8 – 48 |

za postavljanje dijagnoze nasljedne hipofibrinogenemije bio je 32,5 godina (raspon 4 – 52 godine), a razlog za postavljanje dijagnoze je u 75 % slučajeva obiteljska obrada (9/12), slijedi krvarenje u 17 % slučajeva (2/12) te prijeoperativna obrada u jednom slučaju (8 %).

Ostale nasljedne koagulopatije dijagnosticirane su rjeđe, u različitoj životnoj dobi (tablica 2).

RASPRAVA

Nasljedne koagulopatije su rijetka oboljenja karakterizirana nedostatkom jednog ili više faktora u procesu zgrušavanja krvi. Iako poremećaj zahvaća isti sustav, a svi faktori su karike u istom lancu zgrušavanja krvi, njihovi poremećaji pokazuju veliku raznolikost, kako u tipu nasljeđivanja, jačini poremećaja, kliničkoj simptomatologiji, tako i u izboru i načinu liječenja. Dijagnostika poremećaja najčešće se postavlja temeljem kliničke simptomatologije, ali je deficit moguće otkriti i slučajnim testiranjem koagulacijskog statusa kod prijeoperativne obrade ili obradom članova obitelji kod već utvrđenog nasljednog poremećaja. U postavljanju dijagnoze nasljedne koagulopatije, uz laboratorijski dokazanu sniženu aktivnost faktora zgrušavanja, neophodna je klinička i obiteljska obrada.

Zbog mogućih komplikacija te specifičnog i relativno skupog liječenja nasljedne koagulopatije predstavljaju značajan socioekonomski i zdravstveni čimbenik u određenoj populaciji, a u praćenju i liječenju takvih pacijenata neophodna je sinergija različitih kliničkih specijalnosti. U radu su izneseni podaci o ukupnom broju nasljednih koagulopatija dijagnosticiranih u KBC-u. Rijeka unatrag četrdeset godina, od početka laboratorijskog ispitivanja koagulacijskog sustava u našoj ustanovi, do danas, uz analizu koagulopatija prema vrsti i tipu poremećaja, dobi i kliničkom razlogu koji je prethodio postavljanju dijagnoze. Dobivene podatke usporedili smo s podacima iz literature. Svjetsko udruženje za hemofiliju (engl. *World Federation of Hemophilia*; WFH) u svom je izvještaju za 2013. godinu objavilo podatke o broju prijavljenih nasljednih koagulopatija, a na temelju izvještaja 107 zemalja svijeta ili 91 % ukupne svjetske populacije⁹. Prema tom izvještaju najčešća koagulopatija u svijetu je hemofilija A (N = 140 313 slučajeva), slijede von Willebrandova bolest (N = 69 835) i hemofilija B (N = 28 430), a

zatim u manjem broju ostale rijetke koagulopatije, i to redom: deficit faktora VII (N = 7 277), XI (N = 5 693), V (N = 1737), X (N = 1 598), deficit faktora I (N = 1324), faktora XIII (N = 1 239), kombinirani deficit faktora V i VIII (N = 515), te kao najrjeđi deficit faktora II (N = 281). I u ostaloj literaturi nalazimo podatke o učestalosti koagulopatija, koje navode sličnu incidenciju nasljednih koagulacijskih deficita¹⁰⁻¹³. Analizirajući naše podatke vidimo da su usporedivi s navedenim. Iznimku čini hipofibrinogenemija (deficit faktora I) čija je učestalost u

Najčešće dijagnosticirane koagulopatije bile su hemofilija A i von Willebrandova bolest, slijede hemofilija B, deficit faktora I i faktora VII, dok su ostali oblici koagulacijskih deficita dijagnosticirani rijetko.

našoj ustanovi veća nego kod ostalih, a to objašnjavamo dokazanom nasljednom hipofibrinogenemijom kod 12 članova nekoliko rodbinski povezanih obitelji u Gorskom Kotaru. U literaturi nismo pronašli podatke o ukupnom broju dijagnosticiranih hemofilija i ostalih rijetkih nasljednih koagulopatija u Hrvatskoj, pa naše podatke nismo mogli usporediti s nacionalnim.

Analizirajući udio pojedinih oblika hemofilije A i B (teški, umjereni i blagi oblik) u našoj populaciji i uspoređujući rezultate s podacima iz literature uočavamo djelomičnu usporedivost, budući da su podaci raznoliki. Aznar i sur. su u svom radu objavili raspodjelu hemofilije A prema težini poremećaja za španjolsku populaciju, u kojoj prevladava blagi oblik (53 %), a slijede teški (33 %) i umjereni (14 %), dok Dragani i sur.¹¹ za populaciju talijanske regije Abruzzo navode podatke prema kojima također prevladava blagi oblik hemofilije A (62 %), a slijede teški (27 %) i umjereni oblik (11 %). Iorio i sur. objavili su podatke talijanskog Registra hemofilija i srodnih oboljenja po kojem brojčano dominiraju teški oblici (51 %), slijede blagi (34 %) i umjereni oblik (15 %), a sličan odnos navode Karimi i sur. za dio iranske populacije u kojoj također prevladavaju teški (41 %), a slijede blagi (35 %) i umjereni (24 %) oblik. U naših ispitanika prevladava blagi oblik (59 %), a slijede umjereni (23 %) i teški (18 %). Isti autori navode i podatke o raspodjeli pojedinih oblika hemofilije B, a ona je različita kod svakog od navedenih autora. Prema Aznar i

sur.¹⁴ u španjolskoj populaciji prevladavaju blagi oblici (39 %), slijede umjereni (32 %) i teški oblik (29 %), dok u talijanskoj prema Iorio i sur.¹⁵ prevladava teški oblik (41 %), slijede blagi (35 %) i umjereni (24 %). Dragani i sur.¹¹ u svom radu za populaciju talijanske regije Abruzzo navode najveći broj umjerenih oblika hemofilije B (45 %), dok slijede teški (30 %) i blagi (25 %), a Karimi i sur.¹² za populaciju južnog Irana navode najveći broj teških (69 %), a slijede ih umjereni (18 %) i blagi (13 %) oblik. U našoj ispitivanoj populaciji prevladavaju umjereni (50 %) i blagi oblik (42 %), dok je teških oblika hemofilije B bilo najmanje (8 %).

Dob u kojoj je koagulopatija dijagnosticirana u naših ispitanika odgovara tipu i težini poremećaja. Teški oblici hemofilija i drugih koagulopatija otkriveni su u ranom djetinjstvu, do treće godine života, uglavnom zbog kliničke slike krvarenja. Blaži oblici poremećaja praćeni su blažom kliničkom slikom ili su bili asimptomatski, te su dijagnosticirani u širem dobnom rasponu, a razlozi za testiranje su najčešće bili prijeoperativna obrada ili testiranje članova obitelji osoba s nasljednom koagulopatijom. Nasljedne koagulopatije dijagnosticirane su češće u muškaraca negoli u žena, s obzirom na značajan udio hemofilija koje su spolno vezane nasljedne bolesti i karakteristika su muške populacije.

Budući da osobe testirane u našoj ustanovi nisu bile samo iz Primorsko-goranske županije već i iz susjednih županija, a u manjem broju i ostalih dijelova Hrvatske, točne epidemiološke podatke o prevalenciji pojedinih koagulopatija nije bilo moguće odrediti.

ZAKLJUČAK

Testiranje poremećaja zgrušavanja krvi u KBC-u Rijeka provodi se od 1975. godine. Analizom medicinske i laboratorijske dokumentacije dobili smo podatke o ukupnom broju i vrsti nasljednih koagulopatija dijagnosticiranih u našoj ustanovi. Najčešće dijagnosticirane koagulopatije bile su hemofilija A i von Willebrandova bolest, slijede hemofilija B i deficit faktora I te deficit faktora VII, dok su ostali oblici koagulacijskih deficita dijagnosticirani rijetko. Dobiveni podaci o brojčanom odnosu i tipu koagulopatija usporedivi su s podacima iz literature, a izuzetak čini povećana učes-

stalost deficita faktora I (hipofibrinogenemije) u našoj populaciji. Razlog i dob dijagnosticiranja odgovaraju vrsti i jačini poremećaja.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Bloom AL, Thomas DP. Haemostasis and thrombosis. 1st Edition. Edinburg, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1981;371-86.
2. Jakšić B, Labar B, Grgičević D. Hematologija i transfuziologija. Zagreb: JUMENA, 1989;705-17.
3. Lothar T. Clinical Laboratory Diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. 1st Edition. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998;571-5.
4. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. North American rare Bleeding Disorder Study Group. Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factors II,V,VII,X,XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248-56.
5. White CG, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definition in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
6. Eid SS, Wael AG, Kamal NR, Shubeilat TS. Inherited bleeding disorders – a 14 year retrospective study. *Clin Lab Sci* 2008;21:210-4.
7. Khalid S, Bilwani F, Adil SN, Khurshid M. Frequency and clinical spectrum of rare inherited coagulopathies – a tricenter study. *J Pak Med Assoc* 2008;58:441-4.
8. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999;82:1207-14.
9. World Federation of Hemophilia [Internet]. Montréal: World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. c2015 [cited 2015 Jan 8]. Available from: <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492>.
10. Peyvandi F, Spreafico M. National and international registries of rare bleeding disorders. *Blood Transfus* 2008;6:45-8.
11. Dragani A, Malizia R, Iuliani O, Di Marzio I, Davi G. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. *Blood Transfus* 2008;6:136-42.
12. Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002; 8:740-4.
13. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia* 2008; 6:1-8.
14. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, Jimenez-Yuste V, Perez R, Batlle J et al. Haemophilia in Spain. *Haemiphilia* 2009;15:665-75.
15. Iorio A, Olivocchioni E, Morfini M, Mannucci M. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008; 14:444-53.