Pojavnost i rizični čimbenici za urolitijazu u bolesnika s hemofilijom

Vodanović, Marijo

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:627874

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marijo Vodanović

Pojavnost i rizični čimbenici za urolitijazu u bolesnika s hemofilijom

DOKTORSKA DISERTACIJA

ZAGREB, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marijo Vodanović

Pojavnost i rizični čimbenici za urolitijazu u bolesnika s hemofilijom

DOKTORSKA DISERTACIJA

ZAGREB, 2021.

Disertacija je izrađena u Centru za hemofiliju, Odjelu za hemostazu, trombozu i benigne bolesti krvotvornog sustava Zavoda za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti i u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj (mentor) rada: prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek

Z A H V A L A

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Silvi Zupančić Šalek na vrijednim savjetima, poticaju, vođenju tijekom doktorskog studija i uže specijalizacije te svesrdnoj pomoći u izradi ovog doktorskog rada.

Cjelovitosti rada doprinijeli su kolege Zavoda za hematologiju, posebice kolege koji se bave poremećajima hemostaze i tromboze (doc. dr. sc. Dražen Pulanić, doc. dr. sc. Ana Boban).

Iznimno sam zahvalan prim. dr. Ivi Radmanu koji je na mene nesebično prenio svoje medicinsko i životno znanje te otkrio ljepotu hematologije.

Posebna zahvala svim vrijednim medicinskim sestrama i tehničarima, ponajprije sestri Josipi Belev i sestri Nevenki Parać.

Zahvaljujem kolegicama i djelatnicima Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku (prof. dr.sc. Dunji Rogić, dr. sc. Mili Lovrić, doc. dr. sc. Mariji Miloš, dr. sc. Desiree Coen Herak, prof. dr. sc. Renati Zadro).

Zahvaljujem kolegi doc. dr. sc. Ivanu Pećinu na ultrazvučnoj obradi bolesnika s hemofilijom.

Zahvaljujem kolegi dr. sc. Marku Lucijaniću na statističkoj obradi podataka te savjetima u izradi ove disertacije.

Zahvaljujem lektorici hrvatskog jezika, prof. Martini Pavić.

Zahvaljujem svojoj obitelji, suprugi Ines, sinovima Šimunu i Mateju, roditeljima i svojim sestrama na svesrdnoj pomoći i podršci koji su uvijek uz mene i potiču me svojim osmijesima, molitvama, optimizmom i strpljenjem.

Marijo Vodanović *Zagreb, ožujak 2021.*

SADRŽAJ

---

1. UVOD I SVRHA RADA **1**

1.1. Hemofilija 1

1.1.1. Povijest hemofilije 1

1.1.2. Hemofilija A 2

1.1.3. Hemofilija B..... 3

1.1.4. Klasifikacija hemofilija i klinička obilježja hemofilije 4

1.1.5. Dijagnoza hemofilije..... 5

1.1.6. Liječenje hemofilije 6

1.1.7. Komplikacije liječenja hemofilije..... 11

1.2. Hemofilija i starenje……..12

1.2.1. Hepatitis C i HIV 13

1.2.2. Kardiovaskularne bolesti 14

1.2.3. Maligne bolesti..... 16

1.2.4. Bubrežne komplikacije kod bolesnika s hemofilijom..... 17

1.3. Urolitijaza i hemofilija.....20

1.3.1. Učestalost, etiologija urolitijaze..... 20

1.3.2. Dijagnostika urolitijaze..... 22

1.3.3. Liječenje urolitijaze 23

1.4. Svrha rada.....27

2. HIPOTEZA 29

3. CILJEVI RADA 30

3.1. OPĆI CILJEVI:.....30

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI:.....30

4. ISPITANICI I METODE..... 31

4.1. ISPITANICI.....31

4.2. METODE.....31

4.2.1. Anamneza i status 31

4.2.2. Mjerenje indeksa tjelesne mase 33

4.2.3. Mjerenje arterijskog tlaka i kriteriji arterijske hipertenzije 34

4.2.4. Određivanje rutinskih hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih pretraga……35
4.2.5. Radiološke metode……37
4.2.6. Usporedba s podacima iz hrvatske populacije……...37
4.3. STATISTIČKE METODE.....38
5. REZULTATI..... 39
5.1. Karakteristike ispitanika.....39
5.2. Pojavnost urolitijaze i hematurije u bolesnika s hemofilijom.....47
5.3. Specifično liječenje urolitijaze u anamnezi.....49
5.4. Povezanost karakteristika bolesti i specifične terapije s pojavnošću urolitijaze.....50
5.5. Prediktori trenutačne pojave urolitijaze.....54
5.6. Prediktori anamnestičkog podatka o urolitijazi.....64
6. RASPRAVA 74
6.1.Značajke ispitanika.....74
6.2. Pojavnost urolitijaze i hematurije u bolesnika s hemofilijom.....77
6.3. Liječenje urolitijaze.....79
6.4. Prediktivni faktori za pojavu urolitijaze.....79
6.5. Ograničenja istraživanja…….. 82
7. ZAKLJUČAK……83
8. SAŽETAK……..84
9. SUMMARY 85
10. LITERATURA..... 86
11. ŽIVOTOPIS..... 99

POPIS OZNAKA I KRATICA (abecednim redom)

ABZ	akutno bubrežno zatajenje
AH	arterijska hipertenzija
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije
AKS	akutni koronarni sindrom
anti TFPI	anti tissue factor pathway inhibitor (inhibitor tkivnog puta)
aPCC	aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa
aPTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AT	antitrombin
AT	arterijski tlak
BIU	međunarodna Bethesda jedinica (*Bethesda International Unit*)
BMS	engl. *bare metal stent (goli metalni stent)*
BSH	bolesnici s hemofilijom
CMV	citomegalovirus
COX-1	ciklooksigenaza -1
CRM	križno reaktivni materijal (engl. *cross reactive material*)
CVI	cerebrovaskularni inzult
DES	engl. *drug eluting stent (stent koji izlučuje lijek)*
EAU	Europsko urološko društvo (engl. *European Association of Urology*)

EBV	Ebstein-Barrov virus
eHLF	faktori s produženim poluvijekom (engl. *extensive half-life factor*)
ESH	Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*)
ESWL	ekstrakorporalna (izvantjelesna) litotripsija udarnim valovima (engl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*)
F8	gen za FVIII
F9	gen za FIX
FDA	Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
FIX	faktor zgrušavanja IX
FVIII	faktor zgrušavanja VIII
FX	faktor X
FXa	aktivirani faktor X
HA	hemofilija A
HAART	visokoaktivna retrovirusna terapija (engl. *high active antiretroviral therapy*)
HB	hemofilija B
HBV	hepatitis B virus
HCC	hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)
HCV	hepatitis C virus

HD	hemodijaliza
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)
IBS	ishemijska bolest srca
IKR	interkvartilni raspon
IMT	debljina intime i medije (engl. *intima media thickness*)
ISTH	Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society for Thrombosis and Haemostasis*)
ITM	indeks tjelesne mase
KBZ	kronično bubrežno zatajenje
kDa	kilodalton
KVB	kardiovaskularna bolest
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleotid acid*)
NCCT	nekontrastna niskodozna kompjuterizirana tomografija (engl. *non contrast enhanced computed tomography*)
NHL	Non-Hodgkinov limfom

PD	peritonealna dijaliza
PCNL	perkutana nefrolitotomija
PV	protrombinsko vrijeme
RES	retikuloendotelni sustav
rFVIIa	rekombinantni aktivirani FVII
RR_D	dijagnostički arterijski tlak
RR_S	sistolički arterijski tlak
SZO	Svjetska zdravastvena organizacija
TF	tkivni faktor (engl. *tissue factor*)
URS	ureterorenoskopija
VK	vrijeme krvarenja
vWB	von Willebrandova bolest
vWF	von Willebrandov faktor
WFH	Svjetska federacija za hemofiliju (engl. *World Federation of Haemophilia*)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. HEMOFILIJA

Hemofilija je rijedak nasljedni poremećaj koagulacije ili zgrušavanja koji se prenosi spolno recesivnim nasljeđivanjem putem X kromosoma, što dovodi do manjka faktora zgrušavanja VIII (hemofilija A) ili faktora IX (hemofilija B).

Klinički je teško razlikovati ta dva tipa hemofilije. Javlja se otprilike u 1:10000 muške novorođenčadi. Na svijetu je poznato više od 400 000 bolesnika s hemofilijom (BSH), dok je hemofilija A ili HA (80 – 85 % svih slučajeva) češća od hemofilije B ili HB (1). Taj poremećaj opisan je i među životinjskim vrstama, i to kod pasa, mačaka i konja (2). S obzirom na tip nasljeđivanja obolijevaju muškarci, a žene su prenositeljice koje također mogu biti zahvaćene blagim oblikom bolesti. Otprilike 30 % bolesnika s hemofilijom nema pozitivnu obiteljsku anamnezu poremećaja zgrušavanja (3), nego je do bolesti došlo zbog novih mutacija u genu za faktor VIII (F8) ili faktor IX (F9). Konačna dijagnoza postavlja se određivanjem aktivnosti FVIII ili FIX laboratorijskim testom (1).

1.1.1. Povijest hemofilije

Hemofilija je bolest koja je poznata 2500 godina: prvi opisi potječu iz 4. stoljeća prije Krista, iz Babilonskog Talmuda (4) te iz židovskih spisa iz drugog stoljeća prije Krista (5). U srednjem vijeku, oko 1107. godine, arapski je liječnik Abdul El Kassam (Albucasis) opisao sela u kojima žive muškarci koji iskrvare nakon trauma ili flebotomije (6). John Conrad Otto pretpostavio je 1807. godine karakteristično načelo nasljeđivanja bolesti o oboljelim muškarcima i ženama prenositeljicama (7), što je kasnije Mendel dokazao svojim otkrićem o nasljeđivanju. Morgan je početkom 20. stoljeća potvrdio da je riječ o spolno vezanom nasljeđivanju (8).

Najpoznatija obitelj s hemofilijom obitelj je engleske kraljice Viktorije, koja je 1853. godine rodila sina s hemofilijom, a imala je dvije kćeri prenositeljice bolesti koje su prenijele bolest na nekoliko kraljevskih obitelji Europe toga doba (9).

1.1.2. Hemofilija A

Hemofilija A ili klasična hemofilija (HA) nasljedni je poremećaj koagulacije koji nastaje zbog nedostatnog stvaranja ili defektne molekule plazmatskog faktora VIII:C. Po učestalosti je druga nasljedna bolest zgrušavanja, nakon von Willebrandove bolesti (vWB). Javlja se u 1 na 5000 muške novorođenčadi i češća je od 4 do 5 puta u odnosu na hemofiliju B (1).

Faktor VIII veliki je glikoprotein složene strukture i težine 320 kDa koji se sintetizira u RES-u jetre, cirkulira u plazmi u koncentraciji 0,1 – 0,2 μg/ml u stabilnom kompleksu s von Willebrandovim faktorom (vWF). FVIII kofaktor je koji nema vlastite enzimatske aktivnosti, već potiče aktivaciju faktora X aktiviranim FIX na fosfolipidnoj površini te tako olakšava i ubrzava proces zgrušavanja više od 10 000 puta (10, 11). Gen F8 smješten je na dužem kraku X kromosoma (q28) u najdistalnijoj pruzi (12) i obuhvaća jednu tisućinu DNA X kromosoma, a kloniran je 1984. godine (13). Sadržava 186 kilobaza i 26 eksona, prekusorski protein sadržava 2351 aminokiselinu, 293 kDa. Nakon cijepanja sekretorne sekvence zreli protein sadržava 2332 aminokiseline sa strukturom *A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2* te je jedan od najvećih gena u ljudi. Većinu cirkulirajuće molekule FVIII čine teški lanci (A1 i A2) koji su nekovalentnim vezama spojeni s lakim lancima (A3, C1 i C2), dok B domena nema prokoagulantnu aktivnost. Najčešća mutacija gena F8 intrakromosomska je rekombinacija, inverzija introna 22 koja je odgovorna za gotovo 50 % najtežih oblika hemofilije. Teški oblik hemofilije uzrokuju velike delecije gena te mali broj točkastih mutacija, ali rjeđe (14). Za razliku od toga, gotovo 100 % umjerenih i blagih oblika hemofilije A uzrokovane su zamjenom jednog para baza, što uglavnom dovodi do besmislene poruke (engl. *missense*) u sekvenci (10). Otkriveno je mnogo genetskih poremećaja F8 gena koji su opisani i mrežno dostupni (www.factorviii-db.org) (15, 16). Veličina i složenost gena F8 te smještaj na fragilnom dijelu X kromosoma razlog su većeg broja mutacija gena F8 nego F9, što objašnjava i veću učestalost hemofilije A u odnosu na hemofiliju B (17). Defekti i promjene u genu F8 mogu se podijeliti na: velike rearanžmane gena F8; insercije ili delecije sekvence gena; zamjenu jedne baze što dovodi do *missense, nonsense* mutacije ili defekta u spajanju. Svi tipovi promjena mogu dovesti do teškog oblika bolesti. Molekularnom tehnologijom moguće je otkriti genetske promjene kod više od 90 % bolesnika s hemofilijom (18).

1.1.3. Hemofilija B

Hemofilija B (HB) ili Christmasova bolest nasljedni je poremećaj zgrušavanja koji nastaje kao posljedica smanjene ili odsutne koagulacijske aktivnosti faktora IX. Rjeđa je od hemofilije A (HA), na nju otpada 15 do 20 % slučajeva hemofilije s incidencijom 1 na 30 000 muške novorođenčadi. Bolest je prepoznata prije 70-ak godina (18, 19).

Budući da pripada skupini serinskih proteaza, struktura FIX slična je FVII, FX, proteinu C. Kao i druge navedene proteaze zahtijeva posttranslacijsku karboksilaciju ovisnu o vitaminu K kao kofaktoru.

Faktor IX ima molekularnu masu od 57 kDa, a u cirkulaciji se nalazi u obliku jednolančanog glikoproteina, proenzima u koncentraciji od 3 do 5 μg/ml te se aktivira cijepanjem jedne od dviju veza. Prvu cijepa FXIa, a drugu kompleks tkivnog faktora i FVIIa u prisutnosti kofaktora (FVIII, kalcij, fosfolipid). Antitrombin (AT) inaktivira čimbenik IXa (19). Gen za FIX ili F9 nalazi se na dugom kraku X kromosoma, smješten je bliže centromeri u odnosu na F8, pruga q27, veličine 34 kb i poznata je cijela njegova sekvenca. Gen ima manju molekularnu masu i sadržava osam eksona (a-h sekvenca koja se prepisuje u protein koji sadržava 415 aminokiselina). Nakon sekrecije dolazi do odbacivanja propeptida ili prvog eksona „a“ (20,21). Budući se radi o genu manje molekularne mase i jednostavnije strukture, mutacije se lakše otkrivaju nego u F8. Poznato je više stotina mutacija pojedinih dijelova gena F9, koje su objavljene u literaturi i elektronički (22). HB uzrokuju primarno mali defekti gena: točkaste mutacije (80 %) svih genetskih promjena i delecije. Veliki defekti gena FIX čine svega 3 % svih slučajeva HB-a i povezuju se s teškim oblikom bolesti i pojavom protutijela na FIX (19). Bolesnici s velikim delecijama gena i besmislenim mutacijama najosjetljiviji su za razvoj aloantitijela na FIX (23). Dosad je opisano više od 1000 različitih mutacija, što je dostupno u bazi podataka na adresi *www.factorix.org*.

1.1.4. Klasifikacija hemofilija i klinička obilježja hemofilije

Klasifikacija težine hemofilija temelji se na kliničkoj slici i simptomima krvarenja te razini faktora koji nedostaje u plazmi. Po Preporuci pododbora za FVIII:C i FIX:C Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) treba upotrebljavati klasifikaciju težine bolesti na temelju razine faktora zgrušavanja koji nedostaje (24), što prikazuje Tablica 1.1. Ta klasifikacija prikazuje težinu hemofilije, odnosno rizik od krvarenja, princip i praćenje liječenja te ishod bolesti.

Tablica 1.1. Klasifikacija hemofilije A i B, povezanost s krvarenjem ovisno o težini bolesti

RAZINA FAKTORA VIII ILI FAKTORA IX	**KLASIFIKACIJA**	**EPIZODE KRVARENJA**
<0,01 IU/ml (<1 % normale)	Teška	Spontana krvarenja u mišiće i zglobove bez jasnog drugog uzroka ili traume
0,01 – 0,05 IU/ml (1 – 5 % normale)	Umjerena	Povremena spontana krvarenja, produžena krvarenja nakon manje traume i operativnih zahvata
>0,05 – <0,40 IU/ml (>5 – <40 % normale)	Blaga	Teža krvarenja nakon veće traume ili kirurških krvarenja, spontana krvarenja rijetka

Normala za razinu čimbenika VIII:C/IX:C jest 1 IU/ml (100 %), definirana po međunarodnim standardima za plazmatski čimbenik VIII:C/IX:C SZO (1).

Klinički se hemofilije manifestiraju prekomjernim krvarenjem u različite dijelove tijela.
Nema razlika u kliničkim značajkama hemofilije A (HA) i hemofilije B (HB). Bolesnici s teškim oblikom bolesti, razinom FVIII, odnosno FIX < 1 %, krvare spontano i često u zglobove, mišiće i druge lokalizacije. Bolesnici s umjerenim oblikom bolesti i razinom faktora od 1 do 5 % krvare rjeđe, spontano ili nakon trauma. Blagi oblik bolesti imaju bolesnici s razinom faktora > 5 % i kod njih se krvarenja javljaju isključivo nakon trauma ili operacije, ali ne spontano. Teški oblik bolesti javlja se otprilike kod 43 %, umjereni kod 26 %, a blagi kod 31% bolesnika (18, 25).
Spontana krvarenja najčešća su u velike zglobove, mišiće, a pojačana su i produžena posttraumatska krvarenja te krvarenja nakon kirurških zahvata koja potencijalno mogu biti

fatalna. Nakon ogrebotina ili minimalnih površinskih ozljeda ne javljaju se protrahirana ili prekomjerna krvarenja jer je očuvana primarna hemostaza. Krvarenja mogu biti i u visceralnim organima, a krvarenje u CNS bilo je prije epidemije AIDS-a glavni neposredni uzrok smrti, a otprilike polovina bolesnika doživjela je posttraumatsko krvarenje.

Prve kliničke manifestacije hemofilije počinju tijekom prve godine života, kad dijete počinje hodati (modrice, hemartros), nakon operativnog zahvata (npr. cirkumcizija) ili intramuskularnih injekcija. Kod intraartikularnih krvarenja uglavnom su zahvaćena koljena, laktovi, gležnjevi, ručni zglobovi, a kukovi rjeđe zbog zaštite velikim mišićima. Opetovana krvarenja uzrokuju trajne promjene koje dovode do oštećenja hrskavice, hipertrofije sinovijalne ovojnice i u konačnici do hemofilične artropatije (18). Intramuskularna su krvarenja česta, osobito posttraumatska, ali i spontana. Krvarenja dovode do bolne otekline, zatim spazma, bola i fleksije pripadajućeg zgloba s ograničenim kretnjama. Vrlo je važno i često mjesto hematoma u m. iliopsoasu koji može pritiskati femoralni živac. Krvarenje nastaje spontano, često bez trauma, s jakim bolom u trbuhu i preponi uz fleksiju istostranog kuka, palpabilnom rezistencijom, slabošću kvadricepsa, gubitkom osjeta od prepone do koljena, što dovodi do slabe pokretljivosti, atrofije mišića i na kraju invalidnosti. Sublingvalni i retrofaringealni hematomi danas su rijetkost, ali su ranije bili čest uzrok smrti.

Kao posljedica krvarenja kod bolesnika s hemofilijom mogu nastati koštane ciste i pseudotumori. Svojim rastom mogu oponašati tumore jer dovode do uništavanja okolnih struktura (mišića, živaca i kostiju). Ostala rjeđa mjesta krvarenja su: gastrointestinalni trakt s pojavom intramuralnih hematoma crijeva, živčani sustav, bubrezi i usna šupljina, pogotovo nakon stomatoloških zahvata bez adekvatne nadomjesne terapije faktorom i/ili traneksamične kiseline (1, 26).

Čini se da prisutnost nasljedne trombofilije ublažava kliničku sliku teške hemofilije (27, 28, 29).

1.1.5. Dijagnoza hemofilije

Dijagnoza hemofilije postavlja se na temelju kliničke slike i produženog aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) nakon epizode krvarenja odnosno pozitivne obiteljske anamneze (Tablica 1.2.). Potrebno je odrediti aktivnosti faktora VIII i IX te tako razabrati o kojoj je vrsti hemofilije riječ i koja je njezina težina. Ako je riječ o sporadičnom slučaju hemofilije u obitelji, potrebno je isključiti von Willebrandovu bolest (vWB) tip 3 i tip 2N Normandy testiranjem aktivnosti vWF-a (1).

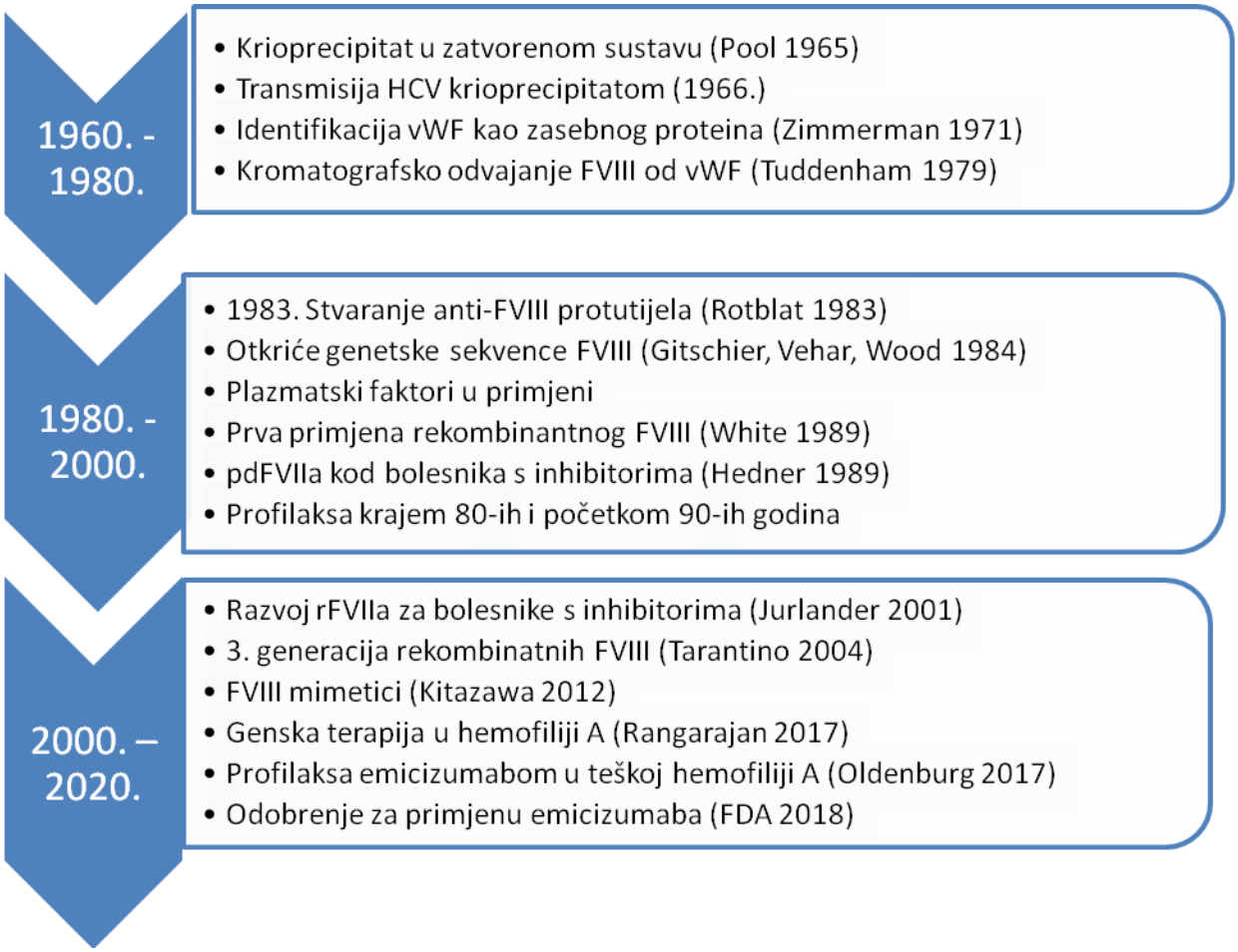
Tablica 1.2. Interpretacija laboratorijskih testova probira za koagulopatije prema ref.(1)

Dijagnoza	**PV**	**aPTV**	**VK**	**Trombociti**
Uredan nalaz	Uredan	Uredan	Uredan	Uredan
Hemofilija A ili B	Uredan	Produžen	Uredan	Uredan
vWB	Uredan	Uredan ili produžen	Uredan ili produžen	Uredan ili snižen
Poremećaj trombocita	Uredan	Uredan	Uredan ili produžen	Uredan ili snižen

Kod laboratorijske dijagnostike važno je adekvatno pripremiti uzorke jer više temperature (> 25 °C) dovode do inaktivacije faktora, a niže temperature do hladne aktivacije, pa je stoga važno pohraniti uzorak na temperaturi između 20 i 25 °C, ali ne duže od četiri sata. Test miješanja s normalnom plazmom razlikuje prirođeni nedostatak faktora od stečene koagulopatije (primjerice zbog djelovanja protutijela) kao što je stečena hemofilija. Određivanje aktivnosti faktora važno je kod dijagnostike i liječenja. Kod dijagnostike hemofilije, posebno blažeg oblika, upotrebljava se i dvostupanjski kromogeni test (25). Kod prisutnosti inhibitora važno je isključiti prisutnost lupus antikoagulansa. Za potvrdu inhibitora na FVIII tijekom terapije pripravcima faktora potrebno je odrediti specifičan test jer test miješanja nije dovoljan. Nijmegenska modifikacija originalnog Bethesda testa poboljšala je specifičnost i osjetljivost samog testa. Razina inhibitora (titar) > 0,6 BU/ml smatra se klinički značajnom (30).

1.1.6. Liječenje hemofilije

Osnovni cilj liječenja bolesnika s hemofilijom jest podići koncentraciju faktora koji nedostaje na razinu koja jamči adekvatnu hemostazu odnosno zaustavljanje krvarenja (spontanog ili traumatskog) ili u svrhu perioperativne pripreme, odnosno profilakse krvarenja. Nadomjesna terapija faktorima VIII ili IX znatno je promijenila životni vijek bolesnika (31, 32). Slika 1.1. pokazuje važna povijesna otkrića koja su utjecala na dijagnostiku i liječenje bolesnika s hemofilijom.



Slika 1.1. Prikaz otkrića važnih u dijagnostici i liječenju hemofilije.

Akutno krvarenje zbrinjava se, ako je moguće, u roku od dva sata od pojave krvarenja, također i u slučaju sumnje na krvarenje (1). Bolesnici često imaju auru u obliku trnaca. Kod klinički značajnih krvarenja ili kod životno ugrožavajućih (u glavu, vrat, prsni koš ili gastrointestinalni sustav) liječenje faktorom započinje se odmah, još dok traje dijagnostički postupak (1).

Uputno je to da svi bolesnici imaju identifikacijsku karticu na kojoj se vidi vrsta, težina poremećaja zgrušavanja, lijek koji bolesnik uzima te kontakt nadležnog liječnika/centra. Važno je imati adekvatan krvožilni pristup u liječenju BSH i koristiti se iglama od 23 do 25 G (gauge) uz adekvatnu hemostazu pritiskom u trajanju 3 – 5 minuta nakon venepunkcije (1, 33).

Prevencija krvarenja provodi se primjenom faktora kod kuće ili u zdravstvenoj ustanovi, po potrebi ili u okviru liječenja profilaksom.

Nadalje su u prevenciji krvarenja važni tjelovježba, razvijanje koordinacije i ravnoteže, jačanje mišićne snage te izbjegavanje aktivnosti koje mogu dovesti do trauma.

U liječenju bola preporučuju se analgetici na bazi paracetamola ili u kombinaciji s blagim opioidima (npr. tramadol) ako je bol jačeg intenziteta, dok se COX-1 inhibitori te acetilsalicilna kiselina ne preporučuju (1, 34, 35).

U liječenju je važno postaviti ciljeve, a to su danas prije svega prevencija krvarenja i oštećenja zglobova, dostupnost adekvatnog liječenja te uspješno zbrinjavanje komplikacija, ponajprije hemofiličke artropatije koja može uzrokovati teški invaliditet kod BSH-a. Od drugih komplikacija važni su liječenje inhibitora te infektivnih virusnih komplikacija, ponajprije hepatitisa C (HCV) i humanog virusa imunodeficijencije (HIV). S obzirom na bolje i dostupnije načine liječenja bolesnici sve duže žive tako da boluju od bolesti kao i opća populacija, u prvom redu od kardiovaskularnih, malignih, bubrežnih, neuroloških, psihijatrijskih bolesti (36).

Liječenje BSH najadekvatnije se odvija u centrima sa stručnjacima koji pružaju sveobuhvatnu i kompletnu skrb (37).

Koncentrati FVIII i FIX mogu biti porijekla ljudske plazme ili rekombinantni. Razvoj visokopročišćenih plazmatskih koncentrata čimbenika VIII i/ili IX i rekombinantnih čimbenika VIII I IX omogućio je sigurnije i uspješnije liječenje BSH.

Rekombinantni koncentrati FVIII i FIX danas se često upotrebljavaju zbog sigurnosti jer se njima ne prenose zaraze ponajprije virusima koji se prenose krvlju (virus hepatitisa A, B, C, D; E, HIV, Parvo B19 i drugi) kao što je bio slučaj s plazmatskim faktorima te krioprecipitatom. Upotrebljavaju se i zbog učinkovitosti te zbog veće raspoloživosti, jer njihova proizvodnja ne ovisi o dostupnosti ljudske plazme (38, 39).

Tablica 1.3. Popis lijekova/koncentrata faktora u liječenju bolesnika s hemofilijom

Plazmatski faktori	**Naziv molekule**	**Proizvod/naziv**	**Molekula lijeka**	**T1/2**
Hemofilija A	pdFVIII/vWF	Octanate	FL	11,1 – 14,3
	pdFVIII/vWF	Immunate	FL	10,8 – 14,1
	pdFVIII/vWF	Wilate	FL	11 – 12 h
	pdFVIII/vWF	Emoclot	FL	11,5 – 13 h
Plazmatski faktori	pdFIX	Octanine	FL	27,8 h
Hemofilija B	pdFIX	Immunine	FL	23,9 h
Rekombinantni faktori u HA				
1. generacija	Octocog alfa	Recombinate	FL	14,6 +/- 4,9 h
2. generacija	Octocog alfa	Kogenate	FL	15 h
	Octocog alfa	Helixate	FL	13,7 h
3. generacija	Octocog alfa	Advate	FL	12 – 14h
	Octocog alfa	Kovaltry	FL	12 – 14 h
	Moroctocog alfa	ReFacto	BDD	14,8 +/- 5,6
	Turoctocog alfa	NovoEight	BDT	11 – 13 h
4. generacija	Simoctocog alfa	Nuwiq	BDD	17,1 h
Rekombinantni faktori u HB	Nonacog	BeneFIX	FL	22 h
Faktori produženog učinka				
Hemofilija A	Efmoroctocog	Elocta	rBDD-FVIII Fc	19 h
	Rurioctocog	Adynovi	PEGylated rFVIII	14 – 16h
	Damoctocog alfa pegol	BAY94-9027	PEGylatedrBDD-FVIII	19 h
	Turoctocog alfa pegol	Esperoct	GlycoPEGylated rBDT-FVIII	18 – 19 h
Hemofilija B	rFIXFc	Alprolix	rFIX-FC fusion	82 h
	CSL654(rFIX-FP)	Idelvion	rFIX-albumin fusion	102 h
	N9-GP	Refixia	GlycoPEGylated rFIX	93 h
Faktori koji zaobilaze FVIII	aPCC	FEIBA	FII; FVII, FIX, FX	4 – 7 h
	eptacog alfa	Novo Seven	rFVIIa	
Nefaktorska terapija	Emicizumab	Hemlibra	bispecifično monoklonsko IgG4 protutijelo	26,7 h

FL – (engl. *full length*), BDD – (engl. *B domain deleted*), BDT – (engl. *B domain truncated*), HA – (hemofilija A), HB – (hemofilija B)

Profilaksa u hemofiliji podrazumijeva redovitu primjenu lijeka odnosno faktora kod bolesnika s hemofilijom A ili B. Primjena lijeka, odnosno koncentrata faktora po potrebi ili u slučaju krvarenja naziva se „on demand“ terapija (39). Za primjenu profilakse važno je imati adekvatan krvožilni pristup, ali razvojem novih lijekova (poput emicizumaba), ponajprije za potkožnu primjenu omogućava se lakša primjena profilakse.

Svjetska federacija za hemofiliju (WFH) preporuča primjenu profilakse kod svih bolesnika s teškim oblikom hemofilije A i B koja treba biti individualizirana, uzimajući u obzir fenotip krvarenja (učestalost i težinu krvarenja), status zglobova (postojanje ciljnog zgloba, odnosno ukoliko je bilo ≥ 3 krvarenja u zadnjih 6 mjeseci, stupanj oštećenja zgloba ili težina artropatije), farmakokinetiku lijeka (farmakokinetika je različita kod djece i odraslih kao i kod pretilih bolesnika) te želje bolesnika, posebno što se tiče fizičke aktivnosti (1, 40).

Konvencionalna definicija profilakse podrazumijevala je intravensku primjenu lijeka/faktora prvotno standardnoga poluvijeka dok se zadnjih nekoliko godina primjenjuju i faktori produženoga učinka (eHL – extended half-life) (41, 42). Profilaksa mijenja klinički fenotip teške hemofilije u blagu ili umjerenu s održavanjem najniže aktivnosti faktora cijelo vrijeme iznad 1 IU/dL (1 %). Prema podacima iz zadnjih nekoliko godina najniža aktivnost faktora 1-3 IU/dL (1 % - 3 %) nije dostatna za potpunu prevenciju krvarenja u zglobove tako da i bolesnici takvoj profilaksi mogu razviti progresivnu artropatiju. Smatra se da je razina faktora ≥ 15 % dostatna za vrlo učinkovitu prevenciju spontanih krvarenja (43).

Nefaktorska nadomjesna terapija razlikuje se od terapije faktorima jer svoj učinak ostvaruje drukčijim mehanizmom. Prvi takav odobren lijek je emicizumab (bispecifično monoklonsko protutijelo) koji imitira kofaktorski učinak FVIII. Primjenjuje se potkožno jednom tjedno, ili svaka dva tjedna, a moguća je primjena i svaka četiri tjedna (44).

Profilaksa može biti primarna, sekundarna i tercijarna. Primarna profilaksa započinje rano u djetinjstvu, prije 3. godine života, bez prisutne bolesti zglobova prema fizikalnom statusu i/ili radiološkim pretragama. Sekundarna profilaska je redovita primjena lijeka/faktora nakon dvije ili više epizoda krvarenja u zglobove, ali prije razvoja bolesti zglobova odnosno artropatije i često se započinje u djetinjstvu. Tercijarna profilaksa započinje tek nakon dokumentirane bolesti zglobova, odnosno hemofiličke artropatije. Najčešće se primjenjuje kod odraslih bolesnika.

Profilaksa može biti visokodozna (25 – 40 IU FVIII/kg) kod hemofilije A svaki drugi dan ili 40 – 60 IU/kg dvaput tjedno u hemofiliji B. Profilaksa intermedijarnim dozama podrazumijeva primjenu 15 – 25 IU FVIII/kg tri puta tjedno ili 20 – 40 IU FIX dva puta

tjedno, dok se u niskodoznoj profilaksi primjenjuju doze 10 – 15 IU/kg FVIII dva - tri puta tjedno ili 10 – 15 IU/kg FIX dva puta tjedno (40, 45).

Profilaksa se primjenjuje s ciljem prevencije krvarenja, posebice u zglobove što smanjuje rizik nastanka hemofiličke artropatije i invaliditeta, i u konačnici dovodi do bolje kvalitete života i više fizičke aktivnosti. Profilaksa ima za cilj omogućiti bolesnicima s hemofilijom aktivan i potpun život. Donosi značajnu korist u odnosu na epizodnu primjenu faktora odnosno po potrebi (on-demand) jer snižava stopu krvarenja preko 90 % te smanjuje degenerativne promjene zglobova. Profilaksa smanjuje rizik i od drugih krvarenja (primarno u CNS).

Dvije studije, SPINART (46) i POTTER (47), pokazale su da su odrasli BSH na profilaksi imali bitno manju stopu krvarenja (redukcija stope krvarenja za 94 %) uz poboljšanje kvalitete života, povećanje tjelesne aktivnosti i manje bolova, ali je artropatija ostala ireverzibilna, dok je druga studija pokazala da je profilaksa potrebna prije početka krvarenja, što nameće potrebu započinjanja profilakse u ranoj dobi, odnosno primarnu profilaksu kao suvremeni zlatni standard u liječenju bolesnika s teškom hemofilijom (40, 48).

Dugoročna korist profilakse jest smanjenje kronične osteomuskularne boli, funkcionalne ograničenosti u obrazovnim, rekreacijskim, profesionalnim te drugim svakodnevnim aktivnostima. Nadalje, smanjuje se potreba za ortopedskim zahvatima, hospitalizacijama, pregledima u ambulantama i hitnoj službi. Naposlijetku, bolesnici na profilaksi imaju bolju kvalitetu života i nižu stopu invaliditeta (48). Koncentrati FVIII i FIX mogu se primijeniti u bolusu, ali i u kontinuiranoj infuziji (npr. perioperativno).

1.1.7. Komplikacije liječenja hemofilije

Najteže i najčešće komplikacije liječenja hemofilije infekcije su intracelularnim uzročnicima, obično virusima. Koncentratima faktorima VIII i IX mogu se prenijeti virusi hepatitis A, B, C; D i E, zatim virusi humane imunodeficijencije (HIV), EBV, CMV, toksoplazma, malarija, bebezioza i parvovirus B 19 (38, 39).

Od neinfektivnih komplikacija najčešća su pojava protutijela ili inhibitora na FVIII, transfuzijske reakcije i modulacija imunološkog sustava. Neimunološka komplikacija primjene faktora zgrušavanja jest pojava tromboembolijskih incidenata. Pojava inhibitora na primjenu koncentrata FVIII i FIX ozbiljna je komplikacija teškog oblika hemofilije. Najčešća je u HA 30 – 50 %, dok je učestalost u bolesnika s HB znatno niža (1,5 – 3 %) (49, 50). Rizik razvoja inhibitora najveći je tijekom prvih 20 do 100 primjena doza/lijeka, stoga je najčešća pojava u djece. Inhibitori na FVIII mogu biti niskog i često prolaznog titra, pa se primjenom

viših doza koncentrata faktora VIII tijekom dužeg vremena mogu eradicirati. U bolesnika s inhibitorima visokog titra liječenje se provodi koncentratima faktora zgrušavanja koji zaobilaze aktivnost FVIII i/ili FIX i to su: aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa (FEIBA) i aktivirani rekombinantni faktor VII (rFVIIa) (1, 40), dok je 2018. odobren i emicizumab u liječenju bolesnika s teškom hemofilijom A i inhibitorima (42, 43), a druge terapijske mogućnosti poput koncizumaba (anti TFPI) ili fitusirana (siRNA) koji inhibira stvaranje antitrombina još su u fazama kliničkih ispitivanja.

Čimbenici koji povećavaju rizik od stvaranja inhibitora jesu genetski i negenetski ili imunološki:

1.) *Genetski čimbenici* ako su bolesnici afričkog ili latinoameričkog podrijetla, pozitivna obiteljska anamneza na inhibitore, inverzija introna 22, velike delecije, insercije gena, kao i manje inverzije/insercije poput Arg593>Cys; Tyr2105>Cys; Arg2150>His, Arg2163>His, Trp2229>Cys, Pro2300>Leu.

2.) *Negenetski ili imunološki čimbenici* važni su jer se tiču polimorfizma gena za HLA II, receptora važna za prepoznavanje epitopa, kao i polimorfizam gena za upravljanje imunološkim odgovorom (TNFα, CTLA-4). Studija RODIN pokazala je da je najveća mogućnost razvoja inhibitora kod bolesnika koji ranije nisu primali faktore (PUPs) tijekom prvih 20 doza (51, 52).

Venske su tromboembolije u bolesnika s hemofilijom rijetke, opisane uglavnom u hemofiliji B i sporadično u hemofiliji A. Najčešće su se javljale tijekom liječenja visokim dozama aPCC-a. Otkad se za liječenje hemofilije B upotrebljavaju pročišćeniji pripravci FIX, trombotske su komplikacije rjeđe (53, 54, 55).

Trombotske komplikacije najčešće se javljaju u bolesnika koji imaju i druge faktore rizika hiperkoagulabilnosti ili u bolesnika koji već imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti. Opisane su tromboze u bolesnika s traumom glave, intracerebralnim krvarenjem ili ozljedom tipa kontuzije mozga nakon primjene koncentrata faktora IX (56).

1.2. Hemofilija i starenje

Bolesnici s hemofilijom (BSH) rođeni prije sredine 70-ih i 80-ih godina 20. stoljeća proveli su velik dio života bez adekvatne zaštite od krvarenja odnosno liječenja faktorom FVIII ili FIX, što uključuje i profilaksu za one bolesnike koji imaju teški oblik bolesti (57, 58).

Zahvaljujući tehnološkom razvoju i sve dostupnijem, učinkovitijem i sigurnijem liječenju BSH žive sve duže i boluju od niza bolesti koje donosi starenje kao i opća muška populacija.

Početkom 20. stoljeća živjeli su prosječno 11,3 godina, a u razdoblju od 1960. do 1980. prosječni vijek iznosio je 57 godina kad su se liječili koncentratima faktorima plazmatskog podrijetla i krioprecipitatom. Potkraj 20. stoljeća životni vijek bolesnika s blagom i umjereno teškom hemofilijom produžio se i dostignuta je dob kao i u općoj populaciji uz napomenu da se to ne odnosi na grupu bolesnika zaraženih HIV-om. Bolesnici s teškom hemofilijom i dalje žive kraće, ali se može očekivati da će se u budućnosti životna dob približiti općoj muškoj populaciji.

Bolesnici s teškom hemofilijom prije uvođenja profilakse patili su od uznapredovale artropatije zbog kroničnih recidivirajućih krvarenja, bolova i znatno snižene kvalitete života, što je dovodilo do teške nepokretljivosti i invaliditeta. Zahvaljujući dostupnijim i učinkovitijim te pročišćenijim lijekovima, poput rekombinantnih faktora, prije 30-ak godina životni vijek se povećao s 30 na više od 60 godina (59, 60).

BSH sve više boluju od bolesti povezanih uz starenje poput arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti (61), bubrežnih bolesti, malignih bolesti, šećerne bolesti, a zahvaljujući novijim lijekovima u liječenju HCV infekcije te antiretrovirusnoj terapiji ili HAART-u (engl. *high active antiretroviral therapy*) smrtnost HCV i HIV infekcije znatno se smanjila, ali su, osim komplikacija koje nosi hemofilija (artropatija, inhibitori, krvarenja), ostali drugi izazovi u liječenju BSH povezani sa starenjem (62, 63).

Nema razlike u sveukupnoj smrtnosti između bolesnika s HA i HB.

Kvaliteta liječenja i život BSH poboljšali su se zahvaljujući dostupnijem liječenju, kao i većoj mogućnosti adekvatnijeg i sigurnijeg liječenja, a razvoj centara koji skrbe za takve bolesnike pruža sveobuhvatnu skrb s pomoću multidisciplinarnog tima koji uz hematologa uključuje i druge specijaliste (gastroenterologa, kardiologa, dijabetologa, infektologa, ortopeda, fizijatra, psihologa, socijalnog radnika i dr.).

1.2.1. Hepatitis C i HIV

Profilaksa je postala standard liječenja u razvijenim zemljama početkom 1990-ih godina, kad započinje i primjena rekombinantnih faktora, a u posljednjem desetljeću razvijaju se i rekombinantni faktori produženog djelovanja čija je glavna osobina to da ne dovode do infekcija koje se prenose krvlju zahvaljujući rekombinantnoj tehnologiji proizvodnje koja ne treba ljudsku plazmu za pripravke faktora. U UKHCDO-ovu (United Kingdom Doctors' Haemophilia Organisation) registru, koji ima 7250 bolesnika, više od 90 % BSH zaraženo je HCV-om, a otprilike 8 % HIV-om (61). U 2018. stopa novozaraženih opće populacije HIV-om u RH bila je 2,3/100 000 bolesnika, što je manje nego u zemljama EU (6,2/100 000), uz

nisku smrtnost od 0,12/100 000 (podatci dostupni na *www.hzjz.hr*). Infekcija HIV-om postala je kronična bolest zahvaljujući visokoučinkovitoj antiretrovirusnoj terapiji (HAART) uz nisku smrtnost te kod većine bolesnika ne dolazi do razvoja AIDS-a (engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome). Međutim, ostale su druge komplikacije, bolesti povezane sa starenjem poput kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti te poremećaja jetrene funkcije, do kojih dovodi liječenje inhibitorima proteaza (62). Retrospektivna studija s 863 zaraženih bolesnika u Nizozemskoj i UK pokazala je da se 19 % zaraženih HCV-om spontano očisti od virusa, dok kod 81 % BSH akutna infekcija prelazi u kroničnu infekciju. Otprilike 13 % bolesnika ulazi u završnu ili terminalnu fazu jetrenu bolesti ili ELSD (engl. *end-stage liver disease*), a 3 % bolesnika obolijeva od hepatocelularnog carcinoma (HCC, engl. *hepatocellular carcinoma*). Liječenje HCV infekcije prevenira razvoj ciroze jetre i ESLD-a, a kombinacija interferona i ribavirina postala je standardna terapija od 2002. godine sa stopom izlječenja od 40 %, odnosno postizanja održanog virusnog odgovora ili SVR-a (engl. *sustained viral response*). Svim BSH potrebno je kontrolirati AFP (alfa-fetoprotein) i UZV jetre (63). Uvođenje novijih lijekova u liječenju HCV-a, ponajprije direktnih antivirusnih lijekova (DAAs, engl. *direct antiviral agents*) dovelo je do velikog napretka u SVR-u. DAAs inhibiraju sintezu nestrukturnih (NS) proteina HCV-a važnih za replikaciju virusa. Boceprevir, telaprevir, simeprevir, asunaprevir, grazoprevir i paritaprevir jesu NS3/4A inhibitori. Ombitasvir, ledipasvir, daclatasvir, elbasvir i velpatasvir jesu NS5A inhibitori. Sofosbuvir i dasabuvir jesu NS5B inhibitori. Danas je standard u liječenju HCV-a kombinirana primjena dvaju ili više direktnih antivirusnih lijekova, često u jednoj tableti, što povećava suradljivost liječenja uz trajanje terapije do 12 tjedana (64).

1.2.2. Kardiovaskularne bolesti

U razvijenim zemljama kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrtnosti, u prvom redu ishemijska bolest srca (IBS) i cerebrovaskularni insult (CVI). Rizik se povećava s uznapredovalom dobi (65).

Kulkarni i dr. u preglednom su radu na kohorti bolesnika s hemofilijom u Sjedinjenim Američkim Državama pokazali da je prevalencija ishemijske bolesti srca (IBS) 15,2 % u starijih muških BSH, što je slično u usporedbi s općom populacijom (66). Manje studije na temelju nalaza obdukcije pokazale su da su kod BSH slične patomorfološke promjene na koronarnim arterijama, kao i kod bolesnika s višežilnom koronarnom bolesti koji nemaju hemofiliju. Rizičan je čimbenik za KVB bolesti arterijska hipertenzija (AH) s višom prevalencijom u BSH. Hipertenzija može biti udružena s bubrežnom bolesti, ali također i

posljedica bubrežne bolesti. Vrijednosti kolesterola niže su u BSH, dok podatci o šećernoj bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom ili općom populacijom nisu konzistentni (67).
U retrospektivnoj, multicentričnoj kanadskoj studiji s 294 bolesnika (medijan dobi 54 godine, raspon 36 – 90 godina) uz medijan praćenja od 5,9 godina zabilježeno je 25 kardiovaskularnih događaja kod 24 bolesnika (14 slučajeva IBS-a, 4 slučaja CVI-ja, fibrilacija atrija kod 7 bolesnika). Kod troje bolesnika učinjeno je aortokoronarno premoštenje, a kod 9 bolesnika perkutana koronarna intervencija (PCI). Od čimbenika rizika najzastupljenija je bila AH 31,3 %, dijabetes 10,5 %, pušenje 21,8 %, pretilost 27,6 %, dislipidemija 22,4 % (68). AH pridružena je povećanom riziku od ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti. Prevalencija hipertenzije znatno je veća u usporedbi s općom populacijom (oko 50 % vs. 40 %) (69). Jasan mehanizam nije poznat, BSH imali su slabije reguliranu AH u odnosu na opću populaciju (27,1 % vs. 47,7 %). Hipertenzija u BSH varira od 29 % do 79 % (70). Potrebna je bolja regulacija tlaka u BSH, dok novije mogućnosti liječenja pružaju i bolesnicima s inhibitorima dobru kontrolu bolesti (71, 72).
Iako se smatralo da hemofilija smanjuje rizik od infarkta miokarda (IM), ona ne predstavlja zaštitu od ateroskleroze te se epizode akutnog koronarnog sindroma (AKS) mogu dogoditi posebno za vrijeme intenzivnije nadoknade faktora (73–76). Postoji niz smjernica vodećih stručnih društava poput Europskog kardiološkog društva (ESC, European Society of Cardiology) za zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda, revaskularizaciju, liječenje fibrilacije atrija, bolesti zalistaka, arterijske hipertenzije i dr., ali je malo dostupnih preporuka za bolesnike s težim poremećajem koagulacije kao što je hemofilija.
Panel europskih stručnjaka na području hemofilije (Advance Working Group) izdao je preporuke na temelju odgovora na 35 ključnih pitanja koja se tiču zbrinjavanja bolesnika s hemofilijom u AKS/IM, nestabilnoj angini pektoris (AP) ili onih koji su kandidati za PCI (77).

Kod bolesnika koji razviju AKS potrebno je učiniti intervenciju na koronarnim arterijama u obliku perkutane koronarne intervencije (PCI) i postavljanja stentova, što zahtijeva multidisciplinarni pristup. BMS (engl. *bare metal stents*) imaju prednost u odnosu na stentove koji postupno otpuštaju lijek (engl. DES, *drug-eluting stents*). Glavni su razlozi to što je kraće vrijeme potrebno za postizanje endotelizacije stenta kod BMS-a, manji je rizik od tromboze stenta te je potrebno kraće uzimati dvostruku antiagregacijsku terapiju (engl. DAPT, *dual antiplatelets therapy*), premda se ugrađuje i DES druge generacije. Antitrombotsku terapiju, odnosno lijekove s antitrombocitnim i antikoagulantnim učinkom, potrebno je davati

isključivo nakon nadoknade faktora ili druge hemostatske terapije, uz potrebu održavanja minimalne aktivnosti FVIII (hemofilija A) ili FIX (hemofilija B) od 5 do 15 % za vrijeme uzimanja dvostruke antiagregacijske terapije. Preporučuje se pristup putem a. radialis za PCI postupak zbog manjeg rizika od krvarenja. Aktivnost faktora mora biti > 80 % tijekom zahvata, a najmanje ≥ 50 % nakon invazivnog postupka tijekom 24 sata (77–81).

Antikoagulantna terapija. Većina stručnjaka slaže se da je u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom prihvatljiva primjena nefrakcioniranog (klasičnog) heparina i niskomolekularnog heparina (engl. LWMH, *low weigt molecular heparin*) kao i fondaparinuksa.

Upotreba inhibitora glikoproteinskog receptora trombocita (GPIIb-IIIa), npr. eptifibatida, nije preporučena zbog visokog rizika od krvarenja.

Preporuka je da svi bolesnici s hemofilijom prestanu pušiti, uz promjenu drugih životnih navika: da se redovito kreću i bave sportom s niskim rizikom od ozljede i traume na zglobove. Potrebno je redovito mjeriti arterijski tlak (AT), kontrolirati tjelesnu masu, ITM, opseg struka. Kod bolesnika s AH-om i drugim čimbenicima za KVB savjetuje se učiniti UZV karotida s određivanjem debljine sloja intime karotide te ABI (engl. *ankle brachial index*) (82).

1.2.3. Maligne bolesti

Ako se izuzmu maligne bolesti povezane s infekcijama virusima (npr. HCV, HIV), učestalost malignih bolesti među BSH slična je kao i u općoj populaciji (60).

Kod bolesnika s hemofilijom i infekcijama virusima HCV ili HIV inficiranima raste učestalost NHL-a (engl. *Non-Hodgkin lymphoma*), baseocelualrnog karcinoma te Kaposijevog sarkoma. Rizik od HCC-a raste s dobi i trajanjem kronične HCV infekcije. Post-mortem ranije studije pokazale su neprepoznate slučajeve karcinoma drugih lokalizacija (ponajprije pluća). Zbog starenja javljaju se krvarenja iz probavnog i urogenitalnog sustava, što ne mora biti povezano s hemofilijom, nego s tumorima probavnog ili urogenitalnog sustava. Potrebno je bolesnike adekvatno pripremiti koncentratima faktora, prije biopsija ili kirurških zahvata preoperativno te intenzivnije pratiti bolesnike postoperativno. Onkološko liječenje poput kemoterapije moguće je usprkos trombocitopeniji uz adekvatan suport terapije faktorom. Osim visokodozne profilakse perioperativno ostaje pitanje i tromboprofilakse, posebice kod starijih bolesnika koji su na kemoterapiji, ali imaju i druge čimbenike rizika za VTE incidente (83–85).

1.2.4. Bubrežne komplikacije kod bolesnika s hemofilijom

Spontana makrohematurija iz gornjeg ili donjeg dijela urinarnog trakta česta je u BSH. Javlja se u dječjoj dobi (25 – 60 %), a kod odraslih prevalencija raste na oko 70 % (82, 86, 87). Međutim to su podatci iz doba prije uvođenja profilakse.

Makrohematurija javlja se gotovo isključivo kod dječaka starijih od pet godina s teškom hemofilijom. Uvođenjem kućne terapije i profilakse kod BSH-a smanjila se učestalost makrohematurije, dok se kod bolesnika s blagim oblikom bolesti pojavljuje iznimno. U većini slučajeva hematurija nastaje spontano, bez podataka o prethodnoj traumi, često traje kratko i spontano prestaje. Bezbolna je, osim ako ne dođe do stvaranja intraureteralnih ugrušaka, kad se javlja bol tipa urinarnih kolika. Do krvarenja može dovesti napor, trauma ili uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR). Gubitak krvi nije velik i ne javlja se anemija. Bolesnici s teškim oblikom bolesti mogu imati recidivirajuće hematurije od ranog djetinjstva, pa se s vremenom mogu razviti i bubrežne komplikacije. Prentice i dr. (86) pratili su 35 BSH-a u dobi od 13 do 77 godina i samo osam bolesnika imalo je posve uredne testove bubrežne funkcije (urea, klirens kreatinina, kvantitativna proteinurija) i radiološke nalaze (intravenska urografija i renografija). Otprilike 36 do 58 % bolesnika s akutnom hematurijom ima patološki nalaz intravenske urografije. Najviše patoloških nalaza imali su bolesnici s teškim oblikom bolesti, što je potvrdio i Lazerson (87).

Forbes i dr. kod istih su bolesnika ponovili nefrološku obradu nakon 11 godina i pronašli patološke radiološke i/ili bubrežne testove samo kod dvojice kod kojih su promjene zamijećene već pri prvom testiranju. Autori su zaključili kako hematurija nije povezana s progresivnim gubitkom bubrežne funkcije i da je benigne prirode ako nema drugih pridruženih bubrežnih promjena. U toj studiji učestalost/prevalencija hematurije bila je visoka (67 %), a kod bolesnika koji su intenzivnije liječeni koncentratima čimbenika VIII i IX 40 % (88).

Recidivne hematurije ne ostavljaju dugotrajnijih posljedica na bubrege kod BSH-a. Opstruktivna uropatija najčešći je poremećaj koji je nađen u tim serijama bolesnika, a najčešće je uzrok hematom, smješten intrarenalno, unutar pelvisa ili distalnije u ureteru (89). Važno je dijagnosticirati retroperitonealno krvarenje kao moguć uzrok akutnih ili kroničnih bubrežnih promjena. Organizacija retroperitonealnog hematoma s posljedičnom fibrozom može dovesti do hidronefroze (90, 91). Nekoliko je teorija koje pokušavaju objasniti spontanu hematuriju bez morfoloških promjena urinarnog trakta kod BSH-a. Jedna je teorija reakcija glomerularnih kapilarnih klupka na različite inzulte kao što su trauma, alergija, infekcija,

lijekovi, toksini, koji zbog snižene hemostatske sposobnosti bolesnika mogu uzrokovati bijeg ili prodor eritrocita u urin, odnosno eritrocituriju (92).

Oštećenje bubrega imunosnim mehanizmom druga je teorija koja objašnjava hematuriju. Primjena koncentrata faktora različite pročišćenosti predstavlja antigeni podražaj koji dovodi do stvaranja protutijela i imunih kompleksa. Odlaganje imunih kompleksa na glomerularnoj membrani oštećuje glomerularna klupka i uzrokuje eritrocituriju odnosno hematuriju. Ta se teorija temelji na spoznaji da bolesnici s hemofilijom koji su primali koncentrate čimbenika VIII i IX razvijaju protutijela na različite proteine, pa tako i na strukturne proteine bazalne membrane (86).

Pojava nefrotskog sindroma opisana je u bolesnika s hemofilijom B i inhibitorima. Tijekom primjene koncentrata FIX te osobe mogu razviti čak anafilaktičku reakciju. Najosjetljiviji su na tu pojavu bolesnici s velikim delecijama gena F9 (93, 94).

Bolest bubrega česta je komplikacija infekcije HIV-om, osobito ako razviju AIDS. Opisani su različiti oblici glomerularnih oštećenja koji dovode do nefrotskog sindroma s razvojem renalne insuficijencije ili bez nje. Također su osim hematurije opisane urolitijaza, akutni pijelonefritis, neoplazme. Urolitijaza može biti povezana s primjenom inhibitora proteaza poput indinavira (95, 96). Kronične bolesti bubrega posljedica su starenja i gubitka bubrežne mase te smanjenog protoka kroz bubreg i pridružene su uz druge bolesti poput arterijske hipertenzije (AH), dijabetes melitusa (DM) ili su uzrokovane lijekovima. S obzirom na porast prevalencije DM-a raste i prevalencija makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija, pa tako i dijabetičke nefropatije. Postoje izvješća da bolesnici s hemofilijom imaju povišen rizik od akutne i kronične bolesti bubrega te povećan rizik od smrti zbog bubrežnog zatajenja, i to od 30 do 50 puta više u odnosu na opću populaciju, međutim bio je velik udio bolesnika s HIV-om (65, 97).

Zastupljenost akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) kao i kroničnog bubrežnog zatajenja bila je češća kod BSH nego među općom populacijom (3,4/1000 vs. 1,9/1000), odnosno (4,7/1000 vs. 2,9/1000). Arterijska hipertenzija i HIV infekcija u snažnoj su korelaciji s KBZ-om, dok su drugi rizični čimbenici uznapredovala dob, crna rasa, prisutnost inhibitora, hematurija. Što se tiče pristupa za hemodijalizu (HD), preferira se i preporučuje peritonealna dijaliza (PD) zbog manje potrebe za primjenom faktora i rizikom od krvarenja. HD zahtijeva primjenu koncentrata odgovarajućeg faktora, ali i heparina tijekom HD-a (66, 98). Rizični su čimbenici za nastanak i pogoršanje bubrežne bolesti hipertenzija, dijabetes, dob, infekcije HCV-om i HIV-om te nefrotoksičnost lijekova poput antivirusnih lijekova i antibiotika (85).

Ghosh i dr. pokazali su da bolesnici s umjereno teškom i teškom hemofilijom imaju povećan

rizik od urolitijaze zbog smanjene pokretljivosti, mirovanja uslijed učestalih krvarenja u zglobove i neadekvatne nadoknade, terapije koncentratima faktora (99).

Uvijek je potrebno razmotriti druge uzroke hematurije (mikroskopske ili makroskopske) – najčešći su uzrok urinarne infekcije, odnosno upala mokraćnog mjehura (cistitis) i prostate (prostatitis) (100).

Višu stopu hematurije imali su bolesnici s teškim oblikom bolesti koji su uzimali nesteroidne antireumatike (NSAR), ali je hematurija bila negativno povezana s češćom profilaksom (101).

Usprkos visokoj prevalenciji hematurije (34 %) prisutnost bubrežnog zatajivanja nije bila znatnije izražena – bubrežna bolest nije ovisila o težini hemofilije, što govori u prilog tomu da adekvatna terapija/profilaksa u bolesnika s teškom hemofilijom štiti i od muskuloskeletnih krvarenja i od hematurije (103).

Presječna europska multicentrična studija (Holme i dr.) pokazala je da su dob i povišen ITM rizični čimbenici za razvoj AH-a u BSH-a, dok bubrežna insuficijencija nije u korelaciji s hematurijom (104).

Kod BSH-a preporučuje se redovito mjerenje AT-a, barem svaka tri mjeseca. Od laboratorijskih nalaza potrebno je odrediti ureju, kreatinin, glomerularnu filtraciju (eGFR), zatim natrij, kalcij, fosfate, kalij, analizu urina. Od radioloških pretraga preporuka je redovito obavljati ultrazvučni pregled bubrega i urotrakta. U slučaju abnormalnosti jednog ili više navedenih nalaza savjetuje se odrediti klirens kreatinina iz 24-satnog urina. Za funkcionalnu pretragu bubrega preporučuje se učiniti dinamičku scintigrafiju bubrega s određivanjem glomerularne filtracije iz obaju bubrega pojedinačno (82).

1.3. Urolitijaza i hemofilija

Bubrežni kamenci ili urolitijaza pojava je kamenaca u urotraktu, sve češća u današnjem društvu zbog promijenjena načina prehrane i moderna načina života. Bubrežni kamenci javljaju se tijekom života u 5 do 10 % populacije i češći su u mediteranskom području. Po kemijskom sastavu najčešće je riječ o kalcijskim kamencima. Dijagnoza bubrežnih kamenaca uključuje anamnezu i fizikalni pregled, nakon čega se rade laboratorijske pretrage krvi i urina uz slikovne pretrage. Niskodozni MSCT zlatni je standard u dijagnostici, dok se UZV može češće ponavljati i nije štetan s obzirom na zračenje. Mogu se liječiti konzervativno, dok se aktivno uklanjanje kamenaca preporučuje za kamence veće od 6 do 7 mm. Kamenci do 20 mm pogodni su za liječenje ESWL-om, a kamenci veći od 20 mm liječe se perkutanom nefrolitotomijom (PCNL). Ostale su terapijske mogućnosti kemoliza, ureterorenoskopija (URS), laparoskopske ili otvorene operacije (105).

1.3.1. Učestalost, etiologija urolitijaze

Učestalost bubrežnih kamenaca neprestano raste tijekom 20. stoljeća zbog veće zastupljenosti rafiniranih ugljikohidrata i životinjskih proteina u prehrani. Učestalost urolitijaze iznosi otprilike 120 – 140/100 000 stanovnika godišnje (106–108). Zastupljenost kamenaca veća je kod muškaraca nego kod žena. Urolitijaza predstavlja ozbiljan zdravstveni i socioekonomski problem jer se najčešće javlja u najproduktivnijoj ljudskoj dobi, između 30. i 50. godine života, a učestalost se neprestano povećava tijekom posljednjih desetljeća. Na pojavnost urolitijaze utječu genetski, nutritivni i ekološki čimbenici. Prisutna je diljem svijeta, ali je njezina učestalost u zemljama različita. U svjetskim razmjerima incidencija iznosi od 0,1 do 0,5 % sa stupnjem recidiva od 80 %. Utvrđeno je da će se u razvijenim zapadnim zemljama kod 10 do 12 % muškaraca i 5 % žena tijekom života razviti urolitijaza. Učestalost pojave bubrežnih kamenaca podjednaka je za oba bubrega, a kod 40 % bolesnika prisutni su kamenci u obama bubrezima. Bolest je dva do tri puta češća kod muškaraca nego kod žena (109–111).

Prevalencija urolitijaze različita je u pojedinim dijelovima Hrvatske i kreće se od 0,19 % (Hrvatsko zagorje) do 4,1 % u primorskim krajevima (112). U zemljama višeg životnog standarda (SAD, Kanada, Švedska) prevalencija urolitijaze iznosi više od 10 %. Prema studiji NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) otprilike 19 % muškaraca i 9 % žena će u životu barem jednom imati mokraćne kamence do 70. godine (113). Kamenci se sastoje od proteinskog matriksa i kristalizirajućih materijala koji su najčešće sastavljeni od kalcijevih soli (kalcijev fosfat i oksalat – 73 %), zatim struvitni kamenci (15 %), uratni (8 %),

dok je zastupljenost cistinskih kamenaca otprilike 3% (114). O patogenezi urolitijaze u Hrvatskoj je pisano prije više od 80 godina (115). U RH postoje relevantni pokazatelji zastupljenosti odnosno pojavnosti urolitijaze. Prema Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2015. godinu opisan je 36 801 slučaj bolesnika s urolitijazom, što je incidencija od 8,6/1000 stanovnika ili 0,86 % prema popisu stanovništva iz 2011. godine (4 284 889 stanovnika u RH) (116).

Epidemiološke studije provedene prije 20-ak godina na radnom stanovništvu grada Osijeka (7833 zaposlenih ili 15,7 % ukupnog radno aktivnog stanovništva) pokazale su prevalenciju urolitijaze kod 5,9 % zaposlenika, s najvišom pojavnosti u skupini između 30 i 50 godina. Kao čimbenici rizika smatraju se smanjeni unos tekućine (< 2 L/dan). Visoka stopa prevalencije (5,9 %) i visoka stopa relapsa (više od 40 %) upućuju na socijalni i zdravstveni problem radno aktivnog stanovništva jer dovode do povećanih izravnih medicinskih troškova, ali i dodatnih troškova zbog izgubljenih radnih dana (117).

Najčešći su simptomi bolovi u lumbalnoj loži, hematurija, ali se javljaju i manje specifični simptomi poput mučnine, povraćanja, tupa ili oštra bola u abdomenu, učestala nagona za mokrenjem ili bolna mokrenja, bolova u testisu i preponi. Nefrolitijaza može biti i asimptomatska.

Kamenci se prema veličini dijele na one manje od 5 mm, 5 – 10 mm, 10 – 20 mm i veće od 20 mm u promjeru, a prema anatomskoj lokalizaciji na: 1.) kamence gornje, srednje ili donje bubrežne čašice; 2.) kamence bubrežne zdjelice ili pelvisa; 3.) kamence uretera (gornji, srednji ili donji dio) i 4.) kamence mokraćnog mjehura. Na nativnom rendgenogramu urotrakta dobro se prikazuju kalcijevi kamenci, dok se kamenci građeni od magnezijeve soli, cistina, urata, ksantina slabo vide ili se uopće ne vide (118).

Opisana je povezanost rekurentnih hematurija i pojave mokraćnih kamenaca u bolesnika s hemofilijom (BSH). U retrospektivnoj studiji (Ghosh i dr.) pokazano je da BSH mnogo češće imaju hematuriju i urolitijazu nego opća populacija u Indiji. Kod trećine bolesnika sa srednje teškom i teškom hemofilijom koji su imali rekurentnu hematuriju (3,9 % ispitanika) dokazana je urolitijaza, dok je 10 % bolesnika barem jednom imalo hematuriju (99).

Drugih studija koji opisuju odrasle BSH i urolitijazom nema. Nije opisano kako oblik liječenja (profilaksa ili liječenje *on demand*) te tip lijeka (plazmatski vs. rekombinantni faktor) utječu na pojavu urolitijaze kod bolesnika s hemofilijom. Liječenje BSH-a i urolitijazom opisivali su se uglavnom u stručnim urološkim časopisima, i to kao pojedinačni prikazi slučajeva te u manjim serijama (119, 120). Dosad ne postoji dovoljan broj studija ni radova

koji bi jasno istaknuli čimbenike rizika za nastanak urolitijaze osim preegzistentne hematurije i hiperkalciurije, ali u mlađih BSH i djece. Istraživanje prisutnosti urolitijaze kod trideset djece s hemofilijom pokazalo je rezultate u kojima je hiperkalciurija glavni prediktivni čimbenik za nastanak kamenaca, dok prisutnost kamenaca nije ovisila o težini hemofilije (121). Pitanje je na koji način hemofilija dovodi do nastanka hiperkalciurije. Jedno od objašnjenja jest da BSH imaju povećanu i ubrzanu razgradnju mineralnog skeleta, iako je vrijednost serumskog kalcija i vitamina D3 bila uredna kod te skupine djece, no djeca s hiperkalciurijom imala su znatno snižen paratiroidni hormon (PTH). Smatra se da snižena tjelesna aktivnost i različiti stadiji hemofiličke artropatije dovode do patoloških promjena skeleta i nastanka hiperkalciurije te sklonosti nastanka kamenaca, dijelom zato što se ta djeca manje kreću. S druge strane hiperkalciurija nađena je i kod djece koja nisu imala promjene na skeletu, što je moguća posljedica pojačane bubrežne filtracije kalcija (122).

Prirođena su stanja ili anomalije koje mogu doprinijeti stvaranju kamenaca opstrukcije i staza, odnosno zastoj urina. Najčešće su to tubularna ektazija (medularni spužvasti bubreg), divertikuli i ciste bubrežnih kaliksa, opstrukcija pijeloureteričnog spoja te potkovasti bubreg (123).

Infekcije mokraćnog sustava mogu uzrokovati nastanak struvitnih kamenaca. Gram negativne bakterije koje izlučuju enzim ureazu (Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Providentia, Enterobacter) dovode do alkalizacije mokraće i povećavaju udio prolitogenih tvari (107).

1.3.2. Dijagnostika urolitijaze

U dijagnostici bolesnika sa sumnjom na urolitijazu upotrebljavaju se laboratorijske i radiološke pretrage. Standardno se vrše uobičajene krvne pretrage, analiza urina i kamenaca.

Osnovne su pretrage kod bolesnika s akutnom urokolikom i sumnjom na urolitijazu analiza urina ili test traka gdje se određuje pH urina, leukociti, eritrociti, nitrati, leukocitna esteraza te urinokultura, dok se od krvnih pretraga određuju kreatinin, mokraćna kiselina, ionizirani kalcij, fosfati, natrij, kalij, CRP, urea, glukoza. Koagulogram se određuje ako se planira invazivna obrada ili operativni zahvat, kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji te ako imaju koagulacijske poremećaje (118, 124–126).

Hiperparatiroidizam uzrok je kamenaca u otprilike 1 % slučajeva i valja ga isključiti kao uzrok (127). Parametri koji se mjere iz 24-satnog urina su volumen urina, zatim kreatinin, kalcij, mokraćna kiselina, citrati, magnezij, fosfati, natrij, kalij, ureja, oksalati, citrati te fosfati, ali mogu se odrediti i sulfati te amonijak, cistin.

Analiza kamenaca kristalografijom X-zrakama (XRD) ili infracrvenom spektroskopijom

(IRS) preporučuje se napraviti kod bolesnika kad prvi put imaju kamence odnosno kad je njegov fragment dostupan, jer sastav kamenca može uputiti na predležeći metabolički poremećaj (118).

Od radiološke obrade nekontrastna niskodozna kompjuterizirana tomografija ili NCCT (engl. *non contrast enhanced computed tomography*) postala je zlatni standard u dijagnostici urinarnih kamenaca. Pretraga pokazuje kamenac, njegovu veličinu, anatomsku lokalizaciju i pomaže najprikladnijem načinu odstranjivanja uz manju ekspoziciju zračenja te nije potrebna primjena kontrastnog sredstva poput intravenske urografije. Ima osjetljivost od 94 do 100 %, a specifičnost od 92 do 100 % (128). NCCT je u usporedbi s ostalim pretragama (UZV s nativnom snimkom abdomena, intravenskom urografijom, magnetnom rezonancom) pokazao apsolutnu prednost. Nativna rtg snimka abdomena nije pogodna za kamence manje od 5 mm (118, 129). UZV pregled potpuno je neinvazivna pretraga, može se ponavljati te je lako dostupna. Problem predstavljaju sitni kamenci (od 3 do 4 mm) koji nemaju fenomen sjene. Za kamence veće od 5 mm u bubrežnim kaliksima, nakapnicama te bubrežnoj zdjelici kao i pijeloureteričnom spoju pretraga daje osjetljivost od 96 % te specifičnost od gotovo 100 % (127). Prema preporukama Europskog urološkog društva (EAU) primarni je dijagnostički alat ultrazvuk urotrakta. Niskodozni CT urotrakta upotrebljava se za potvrdu dijagnoze kamenaca kod bolesnika s akutnim bolom u lumbalnoj loži te za potvrdu kamenaca ako postoji indikacija (npr. bolesnik nema kamence, ali su pozitivni laboratorijski nalazi i/ili UZV urotrakta). Niskodozni CT urotrakta ima prednost nad intravenskom urografijom (razina preporuke 1A prema EAU) (118).

1.3.3. Liječenje urolitijaze

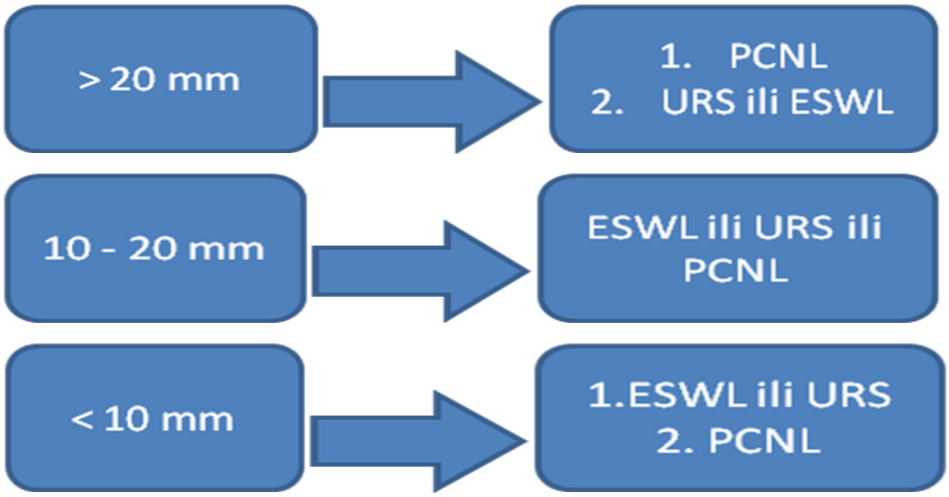
Liječenje može biti medikamentozno/konzervativno i aktivno.

U *medikamentoznom liječenju* bubrežne kolike upotrebljavaju se nesteroidni antireumatici (NSAR). Drugi su lijek izbora opioidni analgetici poput hidroksimorfina, tramadola, pentazocina koji ne povisuju rizik od krvarenja te su lijek izbora kod bolesnika s koagulopatijama. Ako bolesnik uzima NSAR, povećava se periproceduralni rizik krvarenja kod izvantjelesnog razbijanja kamenaca udarnim valovima (ESWL). Od lijekova upotrebljavaju se diuretici, primarno tiazidski diuretici u liječenju apsorptivne hiperkalciurije tipa I, renalne hiperkalciurije i u bolesnika s medularnim spužvastim bubrezima koji imaju kamence (130, 131). Citrati, koji su inhibitor stvaranja kamenca, daju se bolesnicima s hipocitraturijom poput kalijeva citrata, soka od limuna ili alternativnih alkalizirajućih agensa poput kalijeva ili natrijeva bikarbonata. Od drugih lijekova mogu se primijeniti urikozurici ili

lijekovi koji smanjuju mokraćnu kiselinu poput alopurinola (u dozi od 100 do 300 mg i uz adekvatnu hidraciju). U liječenju struvitnih kamenaca primjenjuju se inhibitori ureaze kao acetohidroksamična kiselina, a u liječenju cistinskih kamenaca može se upotrebljavati D-penicilamin u kombinaciji s piridoksinom (vitamin B6).

Aktivno uklanjanje kamenaca iz bubrega. Razvojem tehnologije dolazi do sve veće upotrebe minimalno invazivnih kirurških i urooloških tehnika u liječenju bubrežnih kamenaca. Tako se smanjuje trajanje hospitalizacije i učestalost perioperativnih komplikacija (123).

Važan je sterilan urin radi smanjenja učestalosti i težine postoperativnih infektivnih komplikacija te se urinokultura rutinski određuje prije svakog zahvata. Prema smjernicama EAU aktivno se liječenje preporučuje za sve kamence veće od 6 do 7 mm. Kamenci manji od 20 mm pogodni su za liječenje ESWL-om, a za kamence veće od 20 mm metoda je izbora PCNL, ESWL ili kombinacija ESWL-a i PCNL-a (118), (Slika 1.2.).



Slika 1.2. Algoritam aktivnog liječenja urolitijaze u odnosu na veličinu kamenaca

1. Ekstrakorporalna (izvantjelesna) litotripsija udarnim valovima (ESWL) metoda je izvantjelesnog razbijanja kamenaca udarnim valovima, uvedena početkom 1980-ih godina. ESWL-om može se otkloniti više od 90 % bubrežnih kamenaca u odraslih, ovisno o učinkovitosti litotriptora, veličini, broju, lokalizaciji i tvrdoći kamenaca, konstituciji bolesnika, ambicijama i iskustvu operatera (132, 133). Rezultati su lošiji kod kamenaca većih od 20 mm, kod ureteralnih, cistinskih i fosfatnih kamenaca te kod kamenaca u donjoj skupini čašica bubrega te hidronefroze kanalnog sustava. Broj ESWL-a ne bi smio biti veći od tri do pet tretmana zbog opasnosti od oštećenja bubrežnog parenhima i od intraparenhimskog

krvarenja. Kontraindikacije su trudnoća, koagulopatije, neliječene urinarne infekcije, malformacije skeleta, aneurizma abdominalne i/ili bubrežne arterije te opstrukcija urotrakta distalnije od kamenaca. Ako se ESWL-om liječi kamenac veći od 20 mm, preporučuje se stavljanje JJ-stenta prije ESWL-tretmana kako bi se smanjile komplikacije poput opstrukcije. Rane su komplikacije bol i makrohematurija te perirenalni hematom (134).

2. Perkutana nefrolitotomija (PCNL) minimalno je invazivna kirurška tehnika koja se izvodi u općoj anesteziji, omogućuje uspješno odstranjenje velikih kamenaca uz minimalan morbiditet, ali ipak veći u odnosu na ESWL. Ultrazvučna litotripsija niz godina glavna je metoda, omogućuje sukciju više malih fragmenata istodobno, s niskim rizikom za perforaciju i ozljedu, te je vrlo uspješna (od 80 do 100 %) (118, 135).

Pneumatska litotripsija služi uglavnom za dezintegraciju velikih i čvršćih kamenaca. Laserska litotripsija upotrebljava se u fleksibilnom endoskopu, pa se time dospijeva do kamenaca koji su teže dostupni, s uspješnošću od 61 do 89 % (136). Najčešće komplikacije odnose se na krvarenje i infekcije, druge su komplikacije npr. ozljede drugih dijelova mokraćnog sustava, trbušnih organa, pleure, pomak kamenaca u ureter te opstrukcija, dok je rizik od sepse 1 do 2 % (137).

3. Ureterorenoskopija (URS) ili retrogradna endoskopija upotrebljava se ponajprije za kamence u mokraćovodu. URS se upotrebljava za donji pol bubrega gdje ESWL ima lošije rezultate, dok se kamence otpornije na ESWL (cistinske i kalcijske) bolje liječi URS-om. Ako nakon provedenog URS-a postoji ostatni kamenac, liječi se postavljanjem ureteralnog stenta ili se retrogradno daje kemolitik. Uspješnost liječenja URS-om nakon tri mjeseca iznosi 87 % (138).

Kemoliza je terapijska metoda otapanja kamenaca. Indikacije za perkutanu kemolizu uključuju bolesnike s teškim komorbiditetom, velikim rizikom za recidiv te rezidualnim fragmentima (137, 138). Kamenci koji dobro odgovaraju na kemolizu su urični, cistinski i struvitni kamenci, dok kalcijski i oksalatni kamenci ne odgovaraju na kemolizu.

Indikacije za *otvorene operativne zahvate* su neuspjeh liječenja ESWL-om i/ili PCNL-om, intrarenalne anatomske anomalije, bolesna pretilost (BMI > 40 kg/m^2). Operativni zahvati koji se izvode jesu pijelolitotomija, anatrofična nefrolitotomija, radijalna nefrolitotomija te parcijalna ili potpuna nefrektomija.

Premda se smatra da metoda liječenja kamenaca ESWL može u bolesnika s koagulacijskim poremećajima dovesti do pojačanog krvarenja, prema iskustvu Czaplickog i dr. (119) 11 bolesnika s hemofilijom u 25 navrata liječeno je ESWL-om (1 – 6 postupaka po bolesniku), te

je devet bolesnika (81,8 %) uspjelo biti potpuno izliječeno / bez prisutnih kamenaca, ali bez pojačanog krvarenja uz adekvatnu pripremu koncentratima faktora.

Liječenje perkutanom bilateralnom nefrolitotomijom (PCNL) opisano je u sporadičnim slučajevima kod bolesnika s hemofilijom i rekurentnom hematurijom, zbog čega dolazi do pojačane potrošnje lijeka koncentrata faktora, i kao metoda liječenja općenito ima manji rizik od krvarenja u odnosu na ESWL. Kod odljevne nefrolitijaze upotrijebljen je pneumatski litotriptor zbog manjeg rizika od krvarenja nego kod ESWL (139). Radovi na manjim studijama i pojedinačnim prikazima pokazali su da se poremećaji koagulacije ne smatraju apsolutnom kontraindikacijom za PCNL, ali i za ESWL ako je bolesnik s hemofilijom adekvatno pripremljen i praćen uz periproceduralno održavanje zadovoljavajuće aktivnosti koncentracije faktora. PCNL može uzrokovati teške komplikacije poput krvarenja s potrebom transfuzijskog potpornog liječenja (140, 142). Kod bolesnika s drugim nasljednim poremećajima zgrušavanja poput manjka FVII i FXIII opisani su uspješno provedeni zahvati poput PCNL-a uz adekvatnu pripremu i nadoknadu faktora (142). Urološke operacije smatraju se operacijama velikog rizika od krvarenja. Kod bolesnika s krvarenjem iz bubrega odnosno bezbolnom hematurijom prema preporukama WFH-a (1) savjetuje se pojačana hidracija (3 L/m^2) tijekom 48 sati, uz izbjegavanje dezmopresina (razina preporuke 4) te uz održavanje koncentracije, aktivnosti FVIII, odnosno FIX kako je navedeno u Tablici 1.7.

Ne preporučuju se antifibrinolitici kod krvarenja iz urotrakta zbog mogućnosti stvaranja intrarenalnog ili intraureteralnog ugruška, već je potrebno konzultirati urologa posebice ukoliko je riječ o bolnoj hematuriji, čemu uzrok može biti ugrušak ili opstrukcija urotrakta (1, 99, 143).

Tablica 1.4. Preporuke za održavanje aktivnosti/koncentracije faktora kod većih operativnih zahvata

Velika operacija	HEMOFILIJA A		HEMOFILIJA B	
	Ciljna aktivnost IU/dL ili %	Trajanje (dani)	Ciljna aktivnost IU/dL ili %	Trajanje (dani)
Preoperativno	80 – 100		60 – 80	
Postoperativno	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3
	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6
	30 – 50	7 – 14	20 – 40	7 – 14

1.4. SVRHA RADA

Hemofilija A češća je od hemofilije B; na njih otpada najveći broj nasljednih koagulopatija s teškom kliničkom slikom te predstavljaju izazov u svakodnevnom kliničkom i znanstvenom radu. Zahvaljujući razvoju dijagnostike, boljem i dostupnijem liječenju, poput profilakse liječenja, došlo je do znatnog produženja životnog vijeka bolesnika s hemofilijom (BSH) te danas imaju manje krvarenja (koje je nekad bilo glavni uzrok smrtnosti). Razvoj znanosti i tehnologije postavlja nove izazove u liječenju BSH poput nefaktorske terapije, monoklonskih protutijela, genske terapije ili rekombinantnih faktora produženog djelovanja. Zahvaljujući profilaksi BSH imaju očuvanije zglobove i bolju kvalitetu života. Životni vijek približava se prosječnoj dobi opće muške populacije, tako da BSH sve više imaju bolesti koje se povezuju uz starenje poput arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, malignih oboljenja, neuroloških, psihijatrijskih bolesti, bubrežnih bolesti, među kojima su vrlo zastupljeni i mokraćni kamenci (60). Dosadašnji radovi dokazali su da BSH imaju veći rizik za akutno bubrežno zatajenje, dok je hematurija drugi najčešći uzrok krvarenja nakon krvarenja u mišiće i zglobove (86, 88). Još uvijek ne postoji jasna povezanost između hematurije i arterijske hipertenzije te hematurije i bubrežne bolesti, odnosno zatajenja u okviru novih dostupnih terapijskih opcija.

U recentnim istraživanjima nije zabilježena jasna povezanost hematurije s bubrežnom insuficijencijom premda su ranija istraživanja opisivala povezanost recidivirajuće hematurije i bubrežnog zatajenja. S druge strane, urolitijaza može dovesti do hematurije i bubrežne insuficijencije ako se ne prepozna i ne liječi. Liječenje može biti teško, s potrebom ponavljanja invazivnih zahvata poput ESWL-a ili PCNL-a uz komplikacije poput krvarenja, urinarnih infekcija i drugih te je nužna adekvatna perioperativna priprema bolesnika i praćenje pod nadzorom eksperta/hematologa. Bolesnici s hemofilijom imaju višu prevalenciju urolitijaze nego muška populacija iste dobne skupine (99). Povišena pojavnost ili prevalencija urolitijaze može se dijelom objasniti hematurijom i hiperkalciurijom, ali dosad napisani radovi opisuju samo pedijatrijsku populaciju BSH (121).

Dosadašnji radovi koji su proučavali povezanost BSH i starenja navode jasne podatke o mortalitetu i morbiditetu u bolesnika s komplikacijama aterosklerotske bolesti (135), hepatitisa C, HIV-a te bubrežnih bolesti (68, 88, 97). Malo je radova koji jasno govore o učestalosti urolitijaze u BSH i korelaciji s mogućim čimbenicima rizika. Učestalost urolitijaze raste zbog civilizacijskog napretka, promjene prehrambenih navika i debljine. Sve je veća zastupljenost pušača, a opažanje je da sve više BSH ima prekomjernu tjelesnu masu ili

pretilost. Opisana je povezanost učestalih hematurija i pojave mokraćnih kamenaca u bolesnika s hemofilijom (99). Liječenje BSH i urolitijazom opisivali su se uglavnom u stručnim urološkim časopisima, i to kao pojedinačni slučajevi, te u manjim serijama. Zasad ne postoji dovoljan broj studija ni radova koji bi jasno istaknuo čimbenike rizika za nastanak urolitijaze, osim hematurije i hiperkalciurije, i to kod mlađih bolesnika / djece (121, 122).

Stoga smo odlučili ispitati prevalenciju i kumulativnu incidenciju urolitijaze kod BSH u Centru za hemofiliju KBC-a Zagreb, gdje se nalazi i Referentni centar Ministarstva zdravstva za nasljedne i stečene poremećaje hemostaze.
Svrha je ovog istraživanja utvrditi učestalost urolitijaze te pokazati povezanost obilježja same bolesti/hemofilije (težina bolesti, način liječenja, vrsta lijeka, prisutnost inhibitora), drugih parametara bolesnika (arterijska hipertenzija, hepatitis C; preegzistentna hematurija) te laboratorijskih nalaza krvi i urina (posebice analiza 24-satnog urina) s urolitijazom.

2. HIPOTEZA

Bolesnici s hemofilijom imaju veću pojavnost urolitijaze u usporedbi s općom muškom populacijom u Republici Hrvatskoj.
Hematurija i hiperkalciurija doprinose pojavi kamenaca urotrakta u bolesnika s hemofilijom, a učestalost hematurije i urolitijaze ne ovisi o težini hemofilije.

3. CILJEVI RADA

3.1. OPĆI CILJEVI:

1. Pokazati da skupina ispitanika/bolesnika s hemofilijom ima veću pojavnost urolitijaze u odnosu na opću mušku populaciju.
2. Utvrditi čimbenike rizika za nastanak urolitijaze u bolesnika s hemofilijom.

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi utjecaj težine hemofilije (blagi, srednje teški, teški tip) na učestalost hematurije i urolitijaze
2. Utvrditi utječe li način liječenja (rekombinantni vs. plazmatski faktor) na učestalost urolitijaze u bolesnika s hemofilijom
3. Utvrditi važnost sljedećih čimbenika rizika za nastanak urolitijaze: hematurija, hiperkalciurija, druga bubrežna bolest, uroinfekcije, arterijska hipertenzija, anomalije urotrakta, metabolizam elektrolita (fosfati, magnezij, kalcij, natrij, kalij, kloridi, urati, oksalati, citrati, cistin), razina PTH, vitamin D, poremećaj lipida, pothranjenost/pretilost, serološki status (HBV, HCV, HIV).

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

U ovo istraživanje uključeni su muški ispitanici stariji od 18 godina s postavljenom dijagnozom hemofilije A ili B koji se kontroliraju i/ili liječe u Centru za hemofiliju (CHM) Zavoda za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitivanje je provedeno u Centru za hemofiliju Zavoda za hematologiju nakon što su Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko Povjerenstvo nadležne ustanove (KBC Zagreb) dali potrebnu suglasnost.

Ispitivanje je provedeno od studenog 2015. do siječnja 2020. kao opservacijska presječna neintervencijska studija.

U posljednjih 10 godina, od 2010. do 2020., u Centru za hemofiliju (CHM) liječilo se i kontroliralo 430 bolesnika s hemofilijom A i B, od kojih je 10 bolesnika umrlo. Od 420 bolesnika hemofiliju A ima njih 350 (83,3 %), a hemofiliju B 70 bolesnika (16,7 %).

U istraživanje su uključeni bolesnici prigodnim uzorkovanjem, odnosno oni koji su redovito dolazili na kontrolu u CHM, a to su najvećim dijelom bolesnici s teškim oblikom bolesti. Svi uključeni ispitanici/bolesnici obaviješteni su o istraživanju, ciljevima, koristi i mogućim rizicima ovog ispitivanja te su potpisali informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u ovoj studiji/ispitivanju s navedenim imenom ispitivača uz broj telefona.

Tip i težina hemofilije klasificirani su prema Preporuci pododbora za FVIII:C i FIX:C Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) (24).

4.2. METODE

4.2.1. Anamneza i status

Pri rutinskom pregledu i kontroli bolesnika uzeta je anamneza i fizikalni status, arterijski krvni tlak, puls, tjelesna visina, tjelesna masa, prikupljeni su anamnestički podatci s posebnim naglaskom na bubrežne bolesti, urolitijazu u osobnoj i obiteljskoj anamnezi, ostale bolesti urotrakta poput infekcija ili anomalija te tumora urotrakta.

Kod svakog bolesnika ispitivale su se funkcije i navike (mokrenje, stolica, konzumacija alkohola i duhana) te lijekovi koje bolesnik uzima. Bolesnik je zatim ispunjavao upitnik koji je posebno kreiran za ovo ispitivanje i koji je odobrilo etičko povjerenstvo. Iz upitnika se dodatno dobivaju podatci iz obiteljske i osobne anamneze: tip i težina hemofilije, način liječenja (prema potrebi ili profilaksa), vrsta lijeka (podrijetlom iz plazme ili rekombinantni), prisutnost artropatije, serološki status na HBV, HCV, HIV, komorbiditeti te prisutnost težih oboljenja u obiteljskoj anamnezi.

Nakon uzimanja anamneze i statusa uzeti su uzorci krvi za laboratorijske pretrage, srednji mlaz urina za mikroskopski pregled, odnosno analizu sedimenta i urinokulturu.

Ispitanici su prikupljali dva 24-satna uzorka urina te su ih donosili na dan pregleda: prvi uzorak za standardne biokemijske pretrage, a drugi uzorak na dan kontrole, u posudi s kiselinom (HCl) za određivanje koncentracije oksalata i citrata u 24-satnom urinu.

Na svim su ispitanicima nakon kliničkog pregleda provedena antropometrijska mjerenja; tjelesna visina (TV), tjelesna masa (TM), indeks tjelesne mase (ITM).

4.2.2. Mjerenje indeksa tjelesne mase

Težina ispitanika izmjerena je medicinskom vagom, a visina visinomjerom u Centru za hemofiliju. Tijekom mjerenja ispitanici su bili u laganoj odjeći bez cipela. Indeks tjelesne mase (ITM) ili Quetelov indeks određen je po formuli: omjer tjelesne mase iskazane u kilogramima i kvadratom visine u metrima. Indeks tjelesne mase normalan je ako je manji od 25 kg/m^2, prekomjeran ako je 25,0 – 29,9 kg/m^2, dok se pretilost definira ako je BMI > 30 kg/m^2. Pretilost ili gojaznost dijeli se prema indeksu tjelesne mase na tri klase (v. Tablicu 4.1.) (146, 147).

Tablica 4.1. Podjela pretilosti prema ITM-u

Klasifikacija	**BMI *score* (kg/m^2)**
Pothranjenost	< 18,5
Normalna tjelesna masa	18,5 – 24,9
Prekomjerna tjelesna masa	25,0 – 29,9
Pretilost	30,0 – 39,9
Ekstremna debljina	> 40,0

4.2.3. Mjerenje arterijskog tlaka i kriteriji arterijske hipertenzije

Arterijski tlak (AT) mjeren je automatskim tlakomjerom za nadlakticu (Omron M3 Comfort) s Intelli Wrap manžetom na dominantnoj ruci i standardnim načinom (148, 149, 150). Ispitanik je nakon najmanje 15 minuta odmora sjeo s rukom položenom na stol tako da mu je nadlaktica bila u razini srca. Pola sata prije mjerenja tlaka ispitanici nisu pili kofeinske napitke ni čaj te nisu pušili. Širina orukvice tlakomjera bila je adekvatne širine s donjim rubom udaljenim otprilike 2,5 cm iznad kubitalne jame. Na ruci nije bilo odjeće koja je mogla kompromitirati arteriju. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka kao i srednja vrijednost, puls očitani su automatski. AT pri pregledu mjeren je triput s razmakom od minimalno jedne minute između mjerenja. Pri prvom pregledu bolesniku je mjeren tlak na objema rukama, a u svim sljedećim pregledima mjeren je na onoj na kojoj su vrijednosti AT više. Arterijski tlak redovito je mjeren prije venepunkcije i na početku fizikalnog statusa.

Arterijska hipertenzija bila je kod bolesnika sa sistoličkim arterijskim tlakom ≥ 140 mmHg i dijastoličkim arterijskim tlakom ≥ 90 mmHg ili ako uzimaju antihipertenzivne lijekove zbog ranije poznate hipertenzije.

U Tablici 4.2. prikazana je klasifikacija AT-a prema WHO/ISH (145, 151, 152).

Tablica 4.2. Klasifikacija AT-a prema WHO/ISH

Kategorija	**Sistolički AT**		**Dijastolički AT**
Optimalan	< 120 mm Hg	i	< 80 mmHg
Normalan	120 – 129 mmHg	i/ili	80 – 84 mmHg
Visoki normalan	130 – 139 mmHg	i/ili	85 – 89 mmHg
1. stupanj hipertenzije	140 – 159 mmHg	i/ili	90 – 99 mmHg
2. stupanj hipertenzije	160 – 179 mmHg	i/ili	100 – 109 mmHg
3. stupanj hipertenzije	≥ 180 mmHg	i/ili	≥ 110 mmHg
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140 mmHg	i	< 90 mmHg

4.2.4. Određivanje rutinskih hematoloških, biokemijskih i koagulacijskih pretraga

Svakom je bolesniku/ispitaniku natašte iz podlaktične vene (lat. *v. cubitalis*) izvađena krv u epruvete za rutinske hematološke, biokemijske, koagulacijske pretrage i uzet je uzorak urina. Rutinskim biokemijskim metodama u skladu sa standardima dobre laboratorijske prakse učinjena je kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom na hematološkom brojaču Sysmex XN-1000.

Od biokemijskih pretraga određivale su se koncentracija glukoze u krvi (GUK), natrija, kalija, kalcija, urata, fosfata, magnezija, bilirubina, vrijednost jetrenih enzima (AST – aspartat transferaze, ALT-alanin transferaze, gGT-gama glutaril transferaze, ALP-alkalne fosfataze), koncentracija serumskog kreatinina, ureje, lipidogram (ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi). Biokemijske pretrage kao i tumorski biljezi PSA (prostata specifični antigen) i AFP (alfa-fetoprotein) određivane su na uređaju Roche Cobas C501.

Vrijednosti izmjerene kod ispitanika/bolesnika uspoređivane su s referentnim vrijednostima laboratorija Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb te prema preporukama stručnih društava (153, 154). Svim ispitanicima učinjen je i koagulogram s određivanjem koncentracije fibrinogena, protrombinskog vremena (PV), aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) te koncentracija, odnosno aktivnost faktora VIII ili IX (ovisno o tipu hemofilije) koagulacijskom standardnom metodom na uređaju Siemens BCS-XP. D-dimeri mjereni su na uređaju Mini Vidas® direktnim imunološkim testom utemeljenim na metodi ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Prisutnost aloprotutijela na FVIII određivana je standarnim Bethesda testom.

U urinu skupljenom tijekom 24 sata određivan je klirens kreatinina, zatim prisutnost i kvantitativna vrijednost skupljenih proteina (proteinurija) Biuret testom. Iz prikupljenog 24-satnog urina određivana je koncentracija elektrolita; kalciurija, natriurija, kaliurija, kloriurija, fosfaturija, magnezurija, oksalurija, citraturija, cistinurija, urati u urinu. Ispitanicima kod kojih je detektirana urolitijaza navedene pretrage su ponovljene najmanje još jedanput, a svim uključenim bolesnicima koji nemaju kliničku sliku urolitijaze samo jedanput uz napomenu da svi bolesnici donose dva uzorka 24-satnog urina, jer se uzorak 24-satnog urina za određivanje citrata i oksalata sakuplja u posudi s HCl-om kao reagensom.

Analiza kamenaca kristalografijom X-zrakama (XRD) ili infracrvenom spektroskopijom (IRS) učinjena je kod onih bolesnika koji su aktivno ili urološki liječeni odnosno ako se moglo doći do fragmenta kamenca ili cijelog kamenca kako bi se odredio kemijski sastav (114, 118).

Svakom su se bolesniku određivale koncentracije vitamina D u serumu (25-hidroksikolekalciferol) testom ECLIA na uređaju Roche Cobas C501. Koncentracija paratiroidnog hormona (PTH) određivana je metodom CMIA (kemoluminiscencija) na analizatoru Alinity Abbott® uz referentne vrijednosti 1,6 – 7,20 pmol/l. Vrijednosti niže od 1,6 pmol/L smatraju se sniženim, a više od 7,2 pmol/L povišenim.

Manjak vitamina D (insuficijenciju) imali su oni bolesnici koji su imali koncentraciju 50 –75 mmol/L, nedostatak ili deficit oni koji su imali koncentraciju 30 – 50 mmol/L i teški ili ekstremni nedostatak ako je koncentracija bila < 30 mmol/L (155).

S obzirom na visoku stopu zaraženosti virusima hepatitisa B i C te HIV-om (59, 61, 63, 144) svim bolesnicima učinjeni su serološki testovi, a u slučaju pozitivnog testa na HBV ili HCV učinjen je kvantitativni molekularni test PCR metodom (engl. *polymerase chain reaction*) radi detekcije viremije, odnosno aktivne replikacije virusa.

Tablica 4.3. Referentne vrijednosti ispitivanih parametara/pretraga u 24-satnom urinu

Pretrage iz 24-satnog urina	**Referentne vrijednosti**
Klirens kreatinina	≥ 90 ml/min
Proteini	< 0,15 g/dU
Natrij	40 – 220 mmol/dU
Klor	110 – 250 mmol/dU
Kalij	25 – 125 mmol/dU
Kalcij	2,5 – 7,5 mmol/dU
Fosfati	12,9 – 42,0 mmol/dU
Magnezij	3,0 – 5,0 mmol/L
Urati	1,48 – 4,43 mmol/L
Cistin	<316 μmol/L
Oksalati	15 – 32 mmol/mol kreatinina
Citrati	107 – 653 mmol/mol kreatinina

4.2.5. Radiološke metode

Radiološke metode upotrijebljene su prema Preporukama Europskog urološkog društva (118) radi određivanja smještaja, oblika i veličine bubrega, te ako postoji sumnja na moguću anomaliju (npr. potkovast bubreg, ageneza jednog bubrega, policistični bubrezi, postojanje jednostavnih ili simpleks cista). Kao primarni dijagnostički alat upotrijebljen je ultrazvuk (UZV) urotrakta radi utvrđivanja postojanja, veličine i lokalizacije kamenaca opstrukcije urotrakta (dilatacija kanalnog sustava).

Niskodozni nekontrastni CT urotrakta (NCCT) upotrebljavao se prema Preporukama (118) za potvrdu dijagnoze kamenaca kod bolesnika s akutnim bolom u lumbalnoj loži te za potvrdu kamenaca ako postoji indikacija prema ultrazvučnom nalazu.

4.2.6. Usporedba s podacima iz hrvatske populacije

Prevalencija i kumulativna incidencija urolitijaze u ispitivanoj kohorti bolesnika s hemofilijom uspoređena je s relevantnim podatcima objavljenim u literaturi.

Prevalencija u našoj kohorti uspoređena je s prevalencijom od 5,9 %, koja je prijavljena u hrvatskoj populaciji (112). Kumulativna incidencija urolitijaze u našoj kohorti uspoređena je s procijenjenom kumulativnom incidencijom tijekom života od 12 % (111).

4.3. STATISTIČKE METODE

Normalnost distribucije brojčanih (numeričkih) varijabli testirana je upotrebom Kolmogorov-Smirnovljeva testa. Normalno distribuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, a za usporedbu grupa upotrijebljen je t-test. Nenormalno distribuirane varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IKR), a uspoređivane su među grupama upotrebom Mann-Whitney U testa.

Kategorijske varijable prikazane su kao omjeri i postotci, a uspoređene su među skupinama upotrebom χ^2 testa ili Fisherova test gdje je to bilo prikladno.

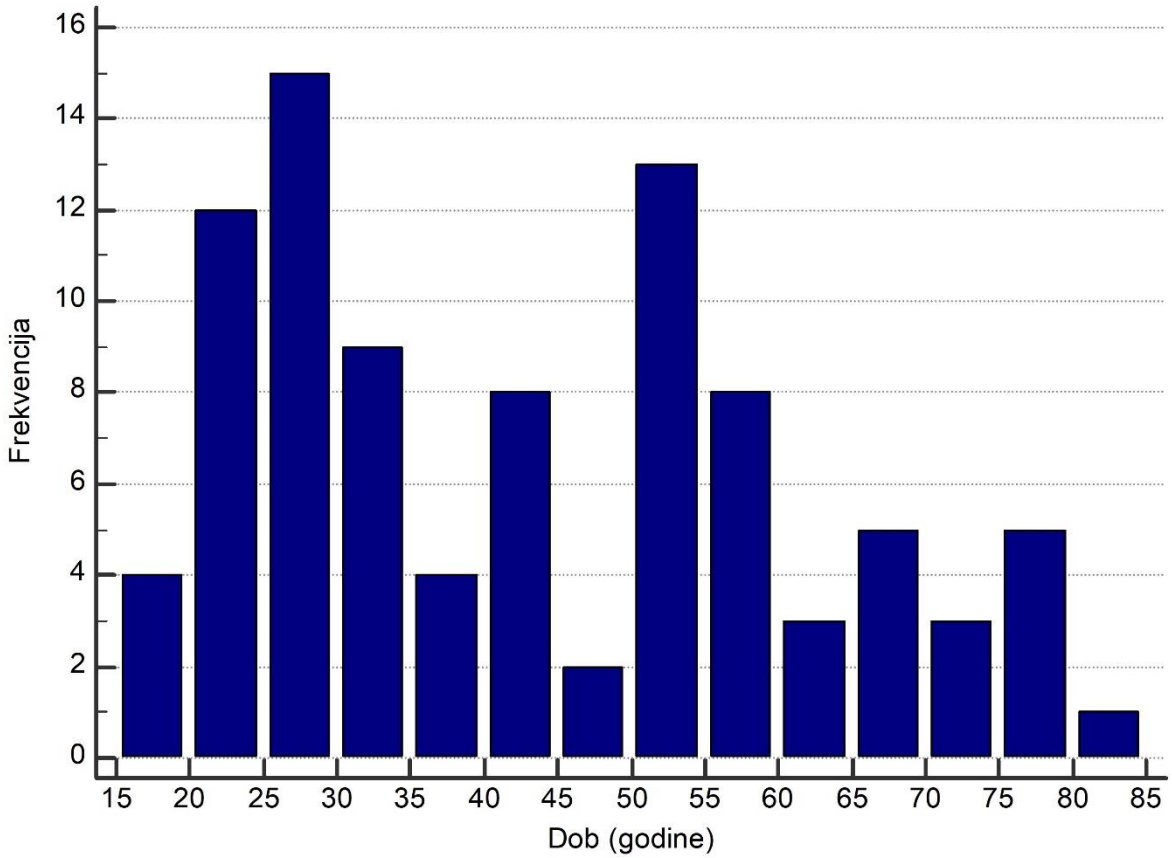
Vjerojatnost istovremene pojavnosti urolitijaze i hematurije procijenjena je koristeći se omjerom šansi (*odds ratio*).

P-vrijednosti $< 0,05$ smatrane su statistički značajnima, a vrijednosti $< 0,10$ smatrane su takvima da upućuju na trendove povezanosti. Varijable univarijatno povezane s urolitijazom upotrijebljene su za izgradnju multivarijatnih modela koristeći se logističkom metodom „stepwise". Sve statističke analize učinjene su u statističkom programom MedCalc, inačica 19.2.1.

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitanika

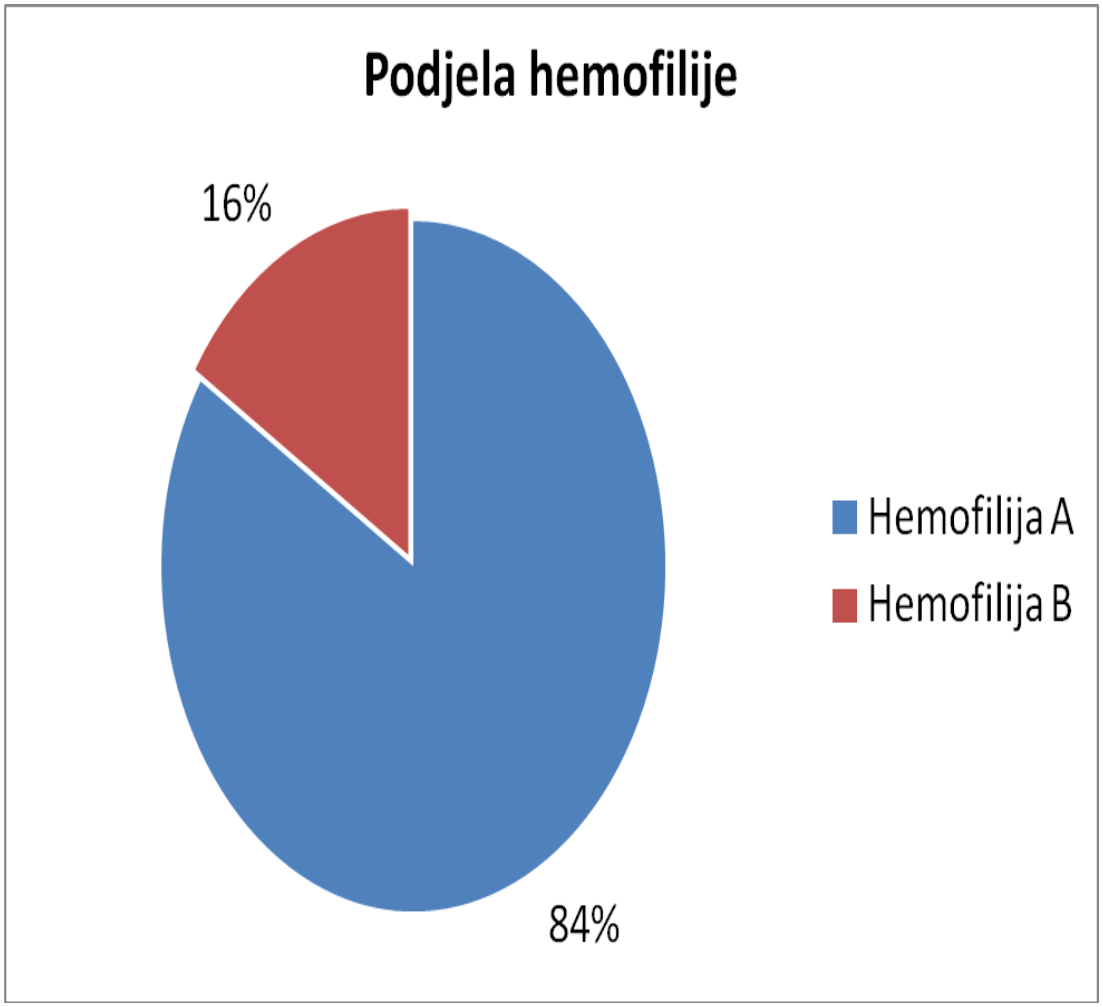
U ispitivanje je uključeno 92 bolesnika. Medijan dobi u trenutku uključivanja u ispitivanje bio je 40 godina, interkvartilni raspon ili IKR 26 – 55 godina. Distribucija bolesnika prema dobi prikazana je na Slici 5.1.



Slika 5.1. Distribucija bolesnika prema dobi

Karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 5.1.
Od ukupno 92 uključenih bolesnika njih 77 (84 %) bilo je s hemofilijom tipa A i 15 (16 %) s hemofilijom tipa B.

Na Slici 5.2. prikazana je zastupljenost bolesnika uključenih u istraživanje po tipu nasljedne koagulopatije.



Slika 5.2. Zastupljenost bolesnika s hemofilijom A i B

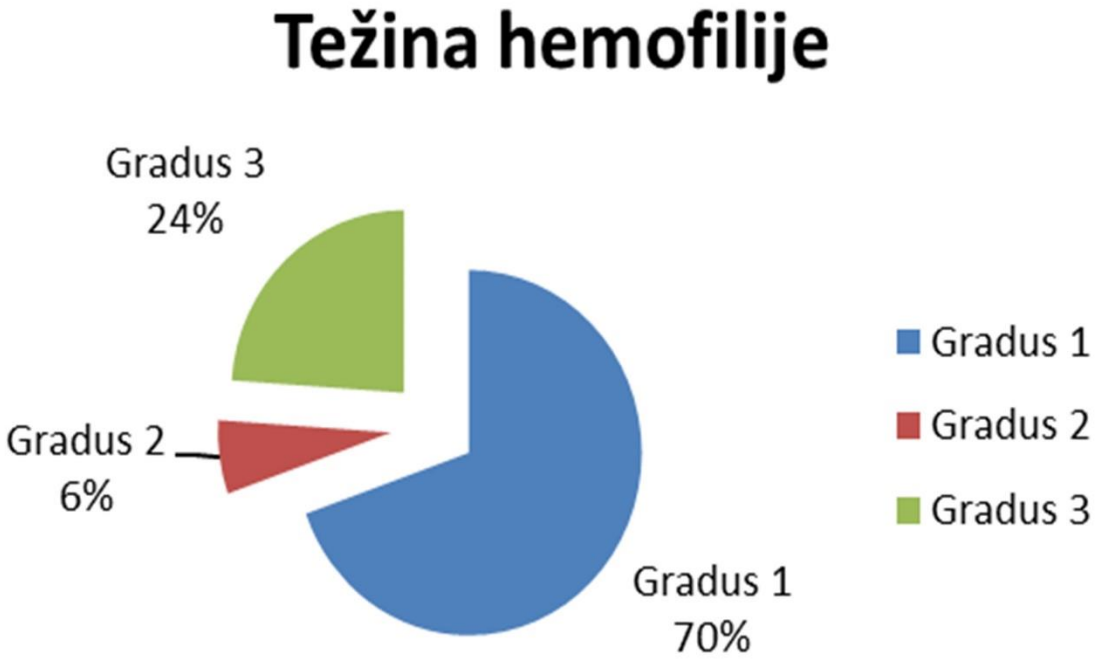
Tablica 5.1. Karakteristike ispitanika/bolesnika s hemofilijom

Ukupan broj	92
Dob ispitanika (godine)	40 IKR (26 – 55)
Hemofilija A	77/92 (84 %)
Hemofilija B	15/92 (16 %)
Težina hemofilije	
Teška (stupanj 1)	64/92 (70 %)
Umjerena (stupanj 2)	6/92 (6 %)
Blaga (stupanj 3)	22/92 (24 %)
Liječenje hemofilije	
Po potrebi	34/92 (37 %)
Profilaksa	57/92 (62 %)
Bez terapije	1/92 (1 %)
Oblik lijeka/faktora	
Plazmatski faktori	52/92 (56 %)
Rekombinantni	31/92 (34 %)
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	8/92 (9 %)
Bez terapije	1/92 (1 %)
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	12/92 (13 %)
Prisutnost inhibitora u ispitanika	9/92 (10 %)
Obiteljska anamneza urolitijaze	7/92 (8 %)
Osobna anamneza urolitijaze	23/92 (25 %)
Broj komorbiditeta	2 IKR (1 – 4)
Infekcija /status HBV	
Cijepljeni	63/92 (69 %)
Preboljeli	28/92 (30 %)
Na liječenju	1/92 (1 %)
Infekcija /status HCV	
Negativan	41/92 (44 %)
Preboljeli	43/92 (47 %)
Na liječenju	8/92 (9 %)

Hemofilička artropatija	63/92 (69 %)
Broj zahvaćenih zglobova	2 IKR (0 – 5,25)
Ograničenost svakodnevnih aktivnosti	42/89 (47,2 %)
Arterijska hipertenzija	37/92 (40 %)
ITM (kg/m^2)	25,7; IKR (22,0 – 28,4)
< 25,0	43/92 (47 %)
25,0 – 29,9	32/92 (35 %)
≥ 30,0	17/92 (18 %)
Pušenje	
Nikad	61/92 (66 %)
Aktivni ili bivši pušači	31/92 (34 %)
Potrošnja alkohola	
Ne	18/92 (20 %)
≤ 5 jedinica tjedno	48/92 (52 %)
> 5 jedinica tjedno	26/92 (28 %)

Slika 5.3 prikazuje zastupljenost bolesnika prema težini bolesti.

Gledano prema tipu hemofilije, najveći broj bolesnika uključenih u istraživanje imao je teški oblik hemofilije A ili stupanj 1 (50 bolesnika (54 %) s koagulantnom aktivnosti faktora VIII manjom od 1 %). Umjereni oblik hemofilije imalo je 7 bolesnika s hemofiljom A ili 8 % (aktivnost faktora VIII od 1 do 5%), a najblaži oblik (koagulantna aktivnost FVIII veća od 5 %) imalo je 20 bolesnika (22 %). 11 bolesnika (12 %) imalo je teški oblik hemofilije B, umjereni tip jedan bolesnik, a blagi tip tri bolesnika. Od 92 bolesnika teški oblik hemofilije A i B imala su 64 bolesnika (53 bolesnika s HA i 11 bolesnika s HB), a blagi i umjereni oblik bolesti 28 bolesnika (24 bolesnika s HA i 4 bolesnika s HB).



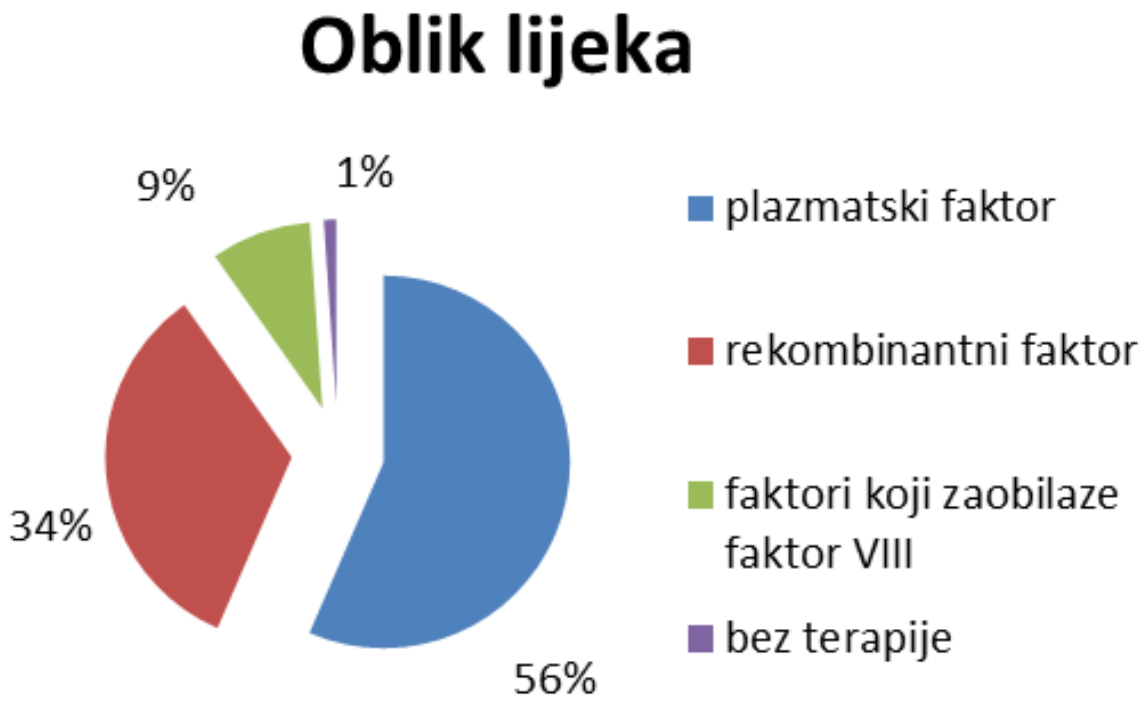
Slika 5.3. Zastupljenost bolesnika s hemofilijom prema težini bolesti

Bolesnici s hemofilijom A i hemofilijom B statistički su se znatno razlikovali prema dobnoj strukturi. Bolesnici s hemofilijom A bili su stariji od bolesnika s hemofilijom B (43 vs 24 godine; $P < 0,001$). Dobna struktura stratificirana prema tipu hemoflije i težini bolesti prikazana je u Tablici 5.2.

Tablica 5.2. Raspodjela bolesnika s hemofilijom A i B po težini bolesti i dobnim razredima.

Dijagnoza i gradus	Dobni razredi (godine)			
	18-34	35-49	50-64	≥65
A I	18	13	17	5
A II	2	1	3	1
A III	7	1	3	6
B I	9	0	2	0
B II	0	0	1	0
B III	3	0	0	0

Većina bolesnika primala je plazmatske faktore (52/92 ili 56 %), 31/92 bolesnika (34 %) primao je rekombinantne faktore, 8/92 bolesnika (9 %) primalo je lijekove koji zaobilaze faktore VIII. Jedan bolesnik nije primao nikakvu terapiju jer je bila riječ o bolesniku s blagom hemofilijom i preboljelim cerebrovaskularnim inzultom. Podatci su ilustrirani na Slici 5.4.



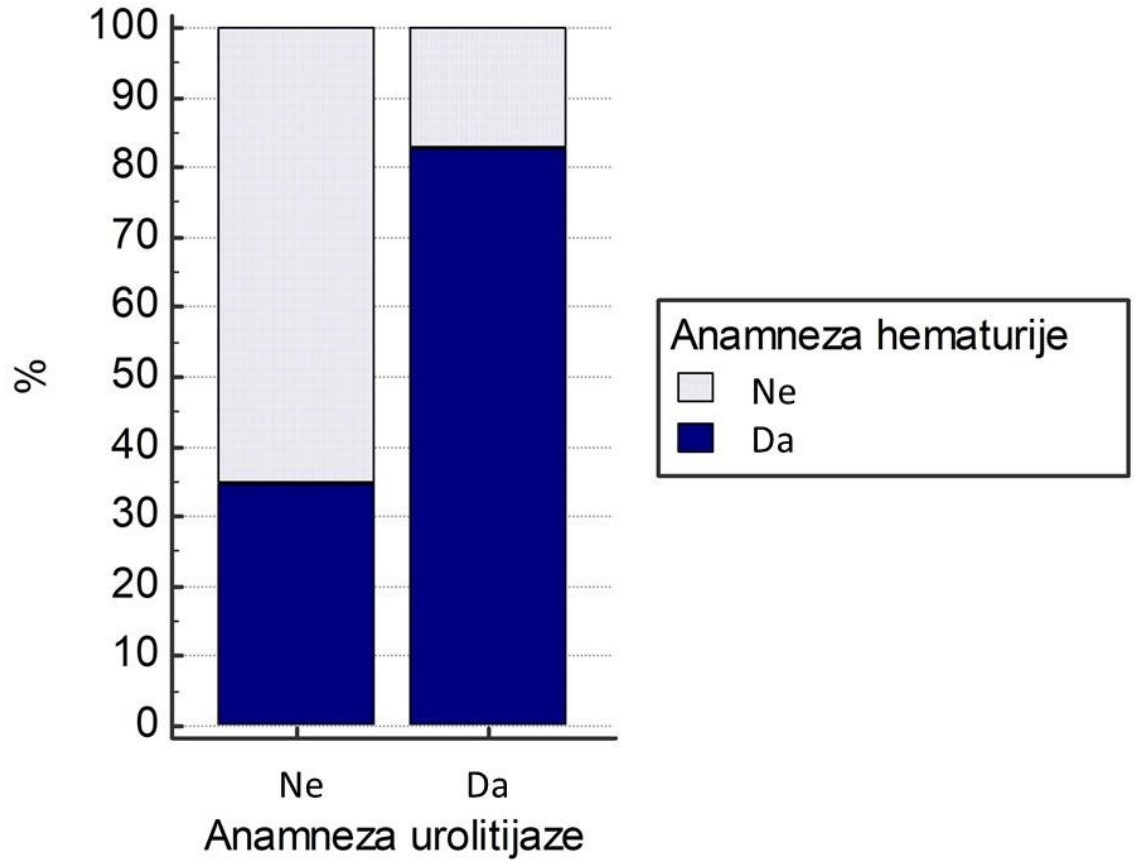
Slika 5.4. Zastupljenost pojedinih oblika terapije.

Obiteljska anamneza za mokraćne kamence bila je pozitivna kod sedam bolesnika (8 %). Prosječno su bolesnici/ispitanici imali dva komorbiditeta, odnosno zahvaćena organska sustava (IKR 1 – 4). Više od dvije trećine bolesnika, tj. 69 %, cijepljene su protiv hepatitisa B (HBV), dok je infekciju hepatitisom B preboljelo 28 bolesnika, tj. 30 %. Jedan je bolesnik primao antivirusnu terapiju entekavirom u času uključivanja u ovo ispitivanje. S obzirom na serološki status hepatitisa C (HCV), serološki test proveden metodom ELISA bio je negativan kod 41 bolesnika (45 %), a to su mahom bili bolesnici s blagim oblikom bolesti te oni koji su na terapiji rekombinantnim faktorom. Pozitivan serološki test imalo je 43 bolesnika ili 47 %, ali bez potvrde aktivne viremije PCR-metodom. Tijekom uključivanja u ovo ispitivanje osam bolesnika (9 %) primalo je anti-HCV terapiju koja je uključivala direktnu antivirusnu terapiju.

Ukupno je 57 od 64 bolesnika s teškim oblikom bolesti (otprilike 90 %) te šest bolesnika s blagim i umjernim tipom bolesti (21 %) imalo klinički značajnu hemofiličku artropatiju. Dakle ukupno je 63 bolesnika (69 %) imalo značajan oblik hemofiličke artropatije, s medijanom od dva zahvaćena zgloba (IKR 0 – 5,25), a to su mahom bili ciljni zglobovi.
Dvije trećine ili 42 od 63 bolesnika s hemofiličkom artropatijom značajnije su ograničeni u svakodnevnim aktivnostima. Anamnezu arterijske hipertenzije imalo je 37/92 (40 %) bolesnika. Prosječan ITM za cijelu skupinu ispitanika iznosio je 25,7, IKR 22,0 – 28,4, što odgovara kategoriji prekomjerne tjelesne mase. Ukupno 49 bolesnika (53 %), dakle više od polovine ispitanika, imalo je ITM > 25 kg/m^2, i to 32 bolesnika (35 %) s prekomjernom tjelesnom masom i 17 pretilih bolesnika (18 %). Među ispitanicima bio je i 31 pušač (34 %), a otprilike petina ispitanika (20 %) odgovorila je da ne konzumira alkohol. Većina ispitanika, odnosno njih 48 (52 %), odgovorila je da tjedno konzumira manje od pet jedinica alkohola. 26 ispitanika (28 %) tjedno konzumira više od pet jedinica alkoholnih pića.

5.2. Pojavnost urolitijaze i hematurije u bolesnika s hemofilijom

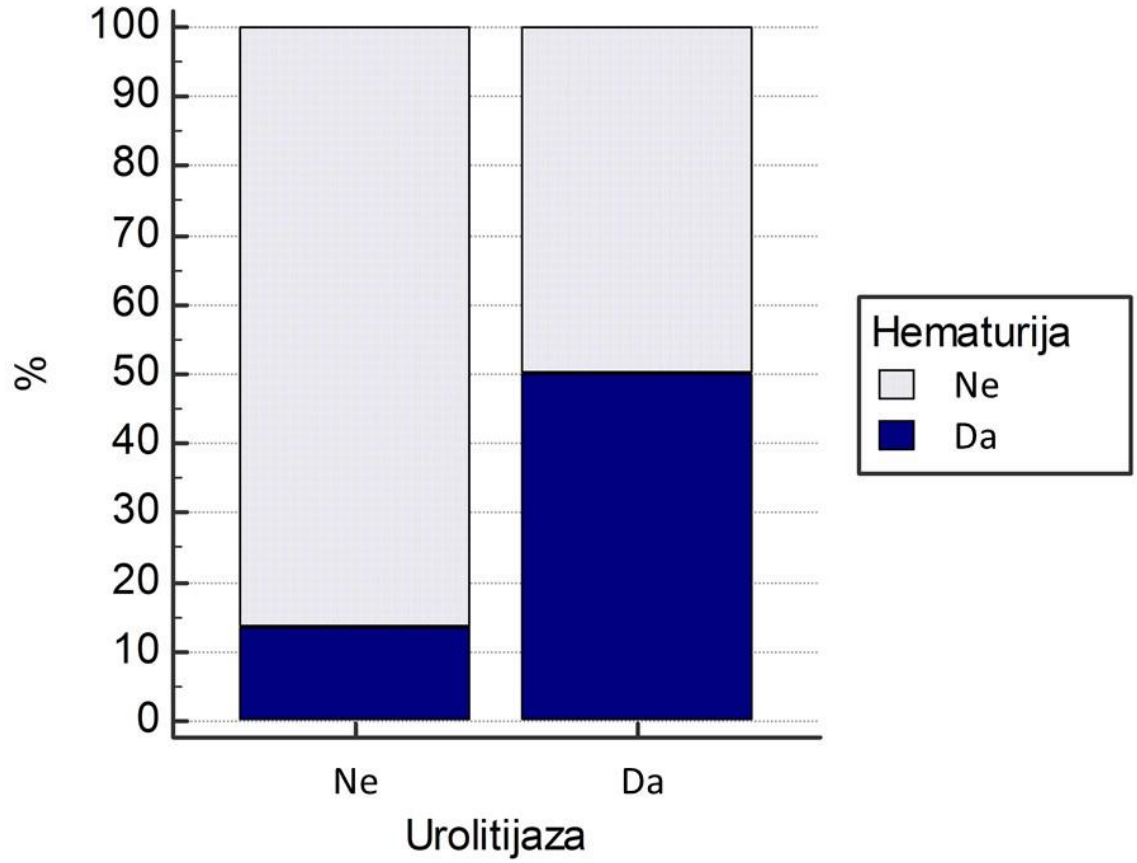
Anamnestički podatak o urolitijazi bio je prisutan kod 23/92 (25 %) bolesnika s hemofilijom (BSH). Kumulativna incidencija urolitijaze tijekom života bila je statistički značajno veća u odnosu na doživotnu kumulativnu incidenciju u općoj populaciji (25 % vs. 12 %; P = 0,001). Anamnestički podatak o hematuriji bio je prisutan kod 43/92 (47 %) bolesnika. Bolesnici s anamnezom urolitijaze imali su devet puta veću vjerojatnost doživjeti hematuriju u odnosu na bolesnike bez anamneze urolitijaze [82,6 % vs. 34,8 %; P < 0,001; OR 8,9, 95 % C.I. (2,7 – 29,2)], v. Sliku 5.5.



Slika 5.5. Kumulativna incidencija hematurije u bolesnika s anamnezom urolitijaze i bez nje

Urolitijaza u trenutku istraživanja bila je prisutna kod 10/92 (11 %) bolesnika s hemofilijom. Prevalencija urolitijaze u bolesnika s hemofilijom bila je statistički značajno veća u odnosu na prevalenciju prijavljenu u hrvatskoj populaciji (10,9 % vs. 5,9 %; P = 0,042).

Hematurija je u trenutku istraživanja bila prisutna kod 16/92 (17 %) bolesnika. Bolesnici s urolitijazom imali su šest puta veću vjerojatnost imati hematuriju nego bolesnici bez urolitijaze [50 % vs. 13,4 %; P = 0,004; OR = 6,5; 95 % C.I. (1,6 – 25,9)], v. Sliku 5.6.



Slika 5.6. Učestalost hematurije u bolesnika s urolitijazom i bez nje

5.3. Specifično liječenje urolitijaze u anamnezi

Bolesnici s hemofilijom (BSH) i urolitijazom najčešće su imali kamence manje od 20 mm (njih 21/23, 92 %), i svi su primali spazmoanalgetsku terapiju i veću dozu faktora u skladu s pripadajućim tipom odnosno vrstom hemofilije. Od analgetske terapije upotrebljavali su najčešće paracetamol (samostalno ili u kombinaciji s blagim opioidom tramadolom), dok su nesteroidne antireumatike uzimali nakon adekvatne nadoknade odgovarajućeg faktora.

Pregled karakteristika kamenaca i terapijskog pristupa prikazan je u Tablici 5.3.

Ukupno je 5/23 bolesnika s poznatom anamnezom doživljene urolitijaze (22 %) liječeno invazivno, aktivno ili urološki. Pritom je uglavnom bila riječ o izvantjelesnoj litotripsiji udarnim valovima (ESWL) kod trojice bolesnika, a kod dvojice (s kamencima većim od 20 mm) primijenjena je metoda perkutane nefrolitotomije (PCNL).

Tablica 5.3. Pregled karakteristika kamenaca i terapijskog pristupa urolitijazi u bolesnika s hemofilijom.

Veličina mokraćnog kamenca	
< 5 mm	8/23 (35 %)
5 – 10 mm	8/23 (35 %)
10 – 20 mm	5/23 (22 %)
> 20 mm	2/23 (8 %)
Spazmoanalgetsko liječenje	23/23 (100 %)
Urološko liječenje	5/23 (22 %)
ESWL	3/23 (13 %)
PCNL	2/23 (9 %)
Pojačana potrošnja faktora	23/23 (100%)

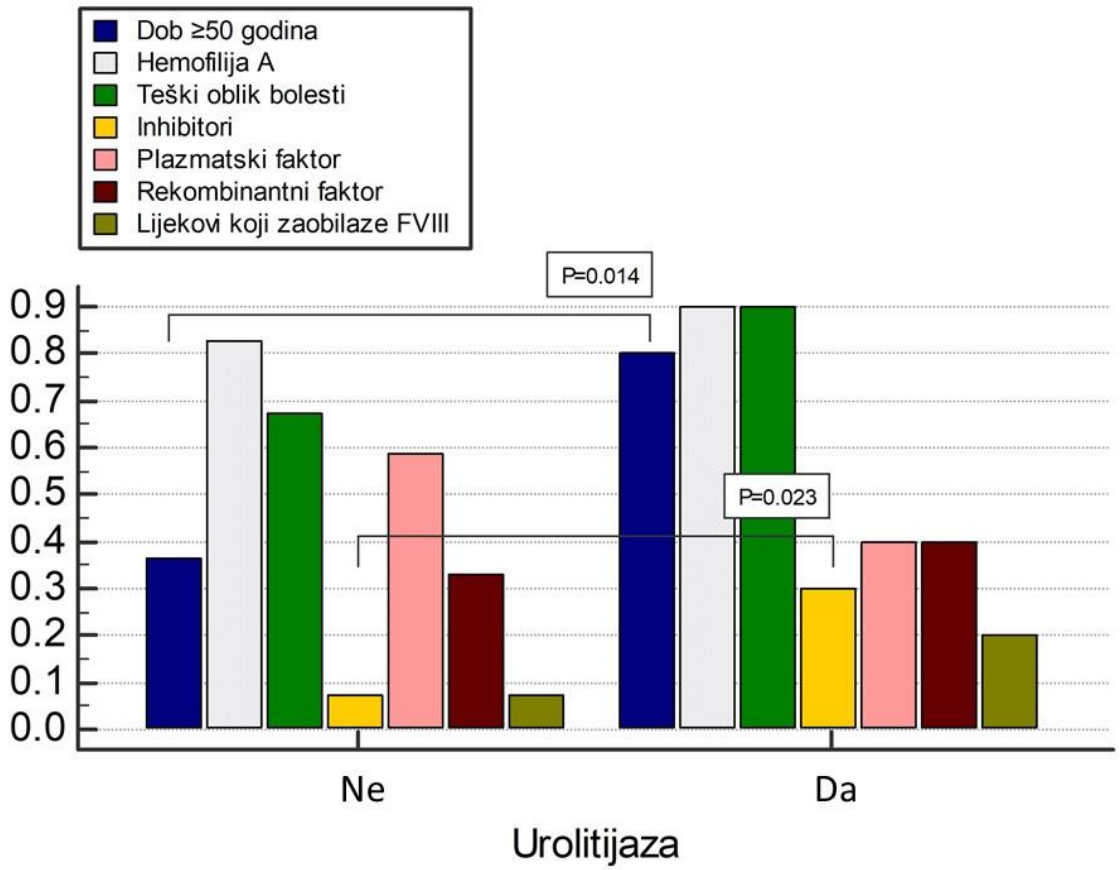
5.4. Povezanost karakteristika bolesti i specifične terapije s pojavnošću urolitijaze

Pregled karakteristika bolesti i trenutačne prisutnosti urolitijaze prikazan je u Tablici 5.4. Bolesnici s trenutačno prisutnom urolitijazom bili su statistički znatno češće stariji od 50 godina (80 % vs. 36,6 % bolesnika starijih od 50 godina u bolesnika s urolitijazom i bez nje; P = 0,014).

Bolesnici s urolitijazom također su mnogo češće imali inhibitore (30 % vs. 7,3 %; P = 0,023).

Nije bilo statistički značajne povezanosti tipa hemofilije, težine bolesti, terapijskog pristupa u liječenju hemofilije (po potrebi, *on demand*, ili profilaksa) kao ni oblika terapije (plazmatski, rekombinantni ili lijekovi koji zaobilaze aktivnost FVIII) s trenutačnom prisutnosti urolitijaze (P > 0,05 za sve navedene analize).

Odnos karakteristika bolesti s trenutačnom prisutnosti urolitijaze prikazan je na Slici 5.7.



Slika 5.7. Odnos karakteristika bolesti i trenutačne prisutnosti urolitijaze u bolesnika s hemofilijom

Tablica 5.4. Karakteristike bolesti u odnosu na prisutnost urolitijaze

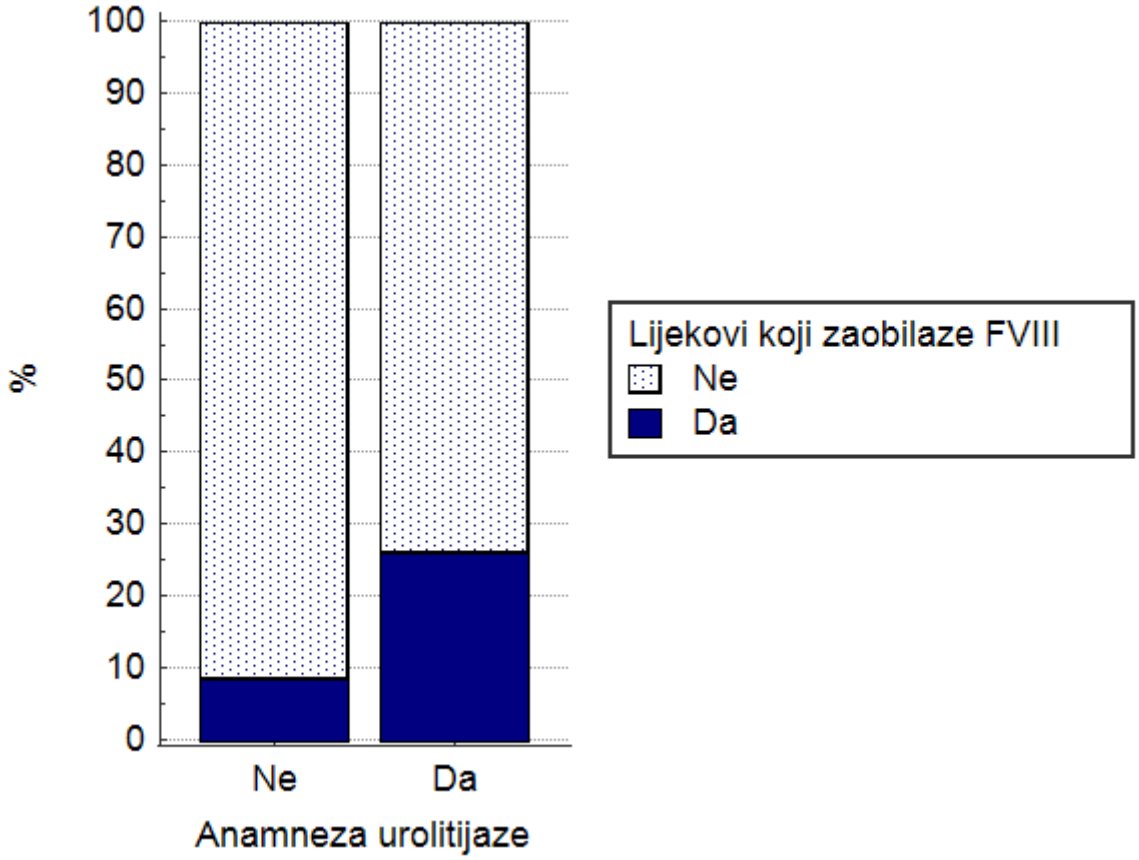
	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Ukupno bolesnika	82/92 (89 %)	10/92 (11 %)	-
Dob (godine)	37 IKR (26 – 54)	54 IKR (51 – 56)	0,082
Dob			
<50 godina	52/82 (63 %)	2/10 (20 %)	
≥50 godina	30/82 (37 %)	8/10 (80 %)	**0,014***
Dob pri dijagnozi (godine)	2 IKR (1 – 11)	3 IKR (1 – 7)	0,857
Tip bolesti			
Hemofilija A	68/82 (83 %)	9/10 (90 %)	
Hemofilija B	14/82 (17 %)	1/10 (10 %)	1,000
Težina hemofilije			
Teška (stupanj 1)	55/82 (67 %)	9/10 (90 %)	
Umjerena (stupanj 2)	5/82 (6 %)	1/10 (10 %)	
Blaga (stupanj 3)	22/82 (27 %)	0/10 (0 %)	0,168
Liječenje hemofilije			
Po potrebi	33/82 (40 %)	1/10 (10 %)	0,153
Profilaksa	48/82 (59 %)	9/10 (90 %)	
Bez terapije	1/82 (1 %)	0/10 (0 %)	
Oblik lijeka/faktora			
Plazmatski faktori	48/82 (59 %)	4/10 (40 %)	0,485
Rekombinantni	27/82 (33 %)	4/10 (40 %)	
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	6/82 (7 %)	2/10 (20 %)	
Bez terapije	1/82 (1 %)	0/10 (0 %)	
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	9/82 (11 %)	3/10 (30 %)	0,120
Inhibitori	6/82 (7 %)	3/10 (30 %)	**0,023***

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

Pregled karakteristika bolesti i anamneze urolitijaze prikazan je u Tablici 5.5.

Bolesnici s anamnezom urolitijaze bili su statistički značajno stariji od bolesnika bez anamneze urolitijaze (medijan 53 vs. 33 godine; P = 0,001) te su statistički značajno češće imali inhibitore (26,1 % vs. 4,3 %; P = 0,007). Bolesnici s anamnezom urolitijaze također su bili znatno češće liječeni lijekovima koji zaobilaze FVIII (26,1 % vs. 8,7 %; P = 0,032), v. Sliku 5.8.

Nije bilo statistički značajne povezanosti anamneze urolitijaze i tipa bolesti, težine hemofilije, terapijskog pristupa (po potrebi i profilaktičko davanje) ni tipa faktora (plazmatski vs. rekombinantni faktori) (P > 0,05 za sve navedene analize).



Slika 5.8. Upotreba lijekova koji zaobilaze FVIII u bolesnika s anamnezom urolitijaze i bez nje

Tablica 5.5. Karakteristike bolesti u odnosu na anamnezu urolitijaze

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Ukupno bolesnika	69/92 (75 %)	23/92 (25 %)	-
Dob (godine)	33 IKR (25 – 51)	53 IKR (40 – 62)	**0,001***
Dob pri dijagnozi (godine)	1,5 IKR (1 – 10)	4 IKR (1 – 14,5)	0,732
Tip bolesti			
Hemofilija A	55/69 (80 %)	22/23 (95,7 %)	
Hemofilija B	14/69 (20 %)	1/23 (4,3 %)	0,104
Težina hemofilije			
Teška (stupanj 1)	46/69 (67 %)	18/23 (78 %)	
Umjerena (stupanj 2)	5/69 (7 %)	1/23 (4 %)	
Blaga (stupanj3)	18/69 (26 %)	4/23 (17 %)	0,577
Liječenje hemofilije			
Po potrebi	27/69 (39 %)	7/23 (30 %)	0,615
Profilaksa	41/69 (59 %)	16/23 (70 %)	
Bez terapije	1/69 (1%)	0/23 (0 %)	
Oblik lijeka/faktora			
Plazmatski faktori	41/69 (59 %)	11/23 (48 %)	0,077
Rekombinantni	24/69 (35 %)	7/23 (30 %)	
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	3/69 (4 %)	5/23 (22 %)	
Bez terapije	1/69 (1 %)	0/23 (0 %)	
Lijekovi koji zaobilaze FVIII	6/69 (9 %)	6/23 (26 %)	**0,032***
Inhibitori	3/69 (4 %)	6/23 (26 %)	**0,007***

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

5.5. Prediktori trenutačne pojave urolitijaze

Povezanost trenutačne pojave urolitijaze i obiteljske/osobne anamneze prikazana je u Tablici 5.6., komorbiditeta bolesnika u Tablici 5.7., fizikalnih parametara/navika u Tablici 5.8., karakteristika 24-satnog urina u Tablici 5.9., laboratorijskih nalaza u Tablici 5.10., koagulacijskih parametara u Tablici 5.11., te analize sedimenta urina i radiološkog nalaza, odnosno UZV karakteristika bubrega, u Tablici 5.12.

Parametri *univarijatno* statistički značajno povezani ili koji su pokazivali statistički trend povezanosti s trenutačnom prisutnosti urolitijaze bili su starija dob (P = 0,082), dob ≥ 50 godina (P = 0,014), prisutnost inhibitora (P = 0,023), osobna anamneza bolesti urotrakta (P = 0,014), posebice anamneza ranijih urinarnih infekcija (P = 0,084) i anamneza urolitijaze (< 0,001), veći broj komorbiditeta (P = 0,058), infekcija virusom hepatitisa C (P = 0,039), antiviralna terapija (P = 0,004), veći broj zahvaćenih zglobova hemofiličkom artropatijom (P = 0,035), ograničenje u izvršavanju svakodnevnih dnevnih aktivnosti (P = 0,042), veći broj lijekova u terapiji koja je kronična ili se mora uzimati redovito, ali bez upotrebe analgetika (P = 0,052), niža tjelesna visina (P = 0,074), arterijska hipertenzija (P = 0,013), izraženija proteinurija (P = 0,041), kalciurija (P = 0,056), natriurija (P = 0,032), klorurija (P = 0,062), magnezurija (P = 0,072), oksalurija (P = 0,078), veći bilirubin (P = 0,021), prisutnost hematurije (P = 0,013), amorfne i oksalatne soli u sedimentu urina (P = 0,010 i P = 0,016), morfološke promjene u parenhimu bubrega (P < 0,001) i dilatacija odnosno proširenje kanalnog sustava urotrakta (P = 0,001).

U modelu *multivarijatne* logističke regresije kao međusobno nezavisni prediktori trenutačne prisutnosti urolitijaze prepoznati su prisutnost inhibitora [OR 37,5; 95 % C.I. (1,4 – 959,2); P = 0,028], arterijska hipertenzija [OR 12,1; 95 % C.I. (1,03 – 142,5); P = 0,046], hiperkalciurija [OR = 25,7; 95 % C.I. (1,4 – 482,5); P = 0,029] i viša serumska razina bilirubina [OR = 1,37; 95 % C.I. (1,1 – 1,7); P = 0,008], dok su u modelu zadržani još anamneza ranijih urinarnih infekcija [OR = 21,6; 95 % C.I. (0,9 – 530,7); P = 0,059] i trenutačno prisutna hematurija [OR = 17,7; 95 % C.I. (0,97 – 323,1); P = 0,051].

Tablica 5.6. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze s obiteljskom i osobnom anamnezom

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Obiteljska anamneza bubrežnih bolesti	22/82 (27 %)	1/10 (10 %)	0,442
Obiteljska anamneza urolitijaze	7/82 (8 %)	0/10 (0 %)	1,000
Urogenitalni tumori u obitelji	8/82 (10 %)	1/10 (10 %)	1,000
Obiteljska anamneza hemofilije	20/82 (24 %)	0/10 (0 %)	0,111
Obiteljska anamneza hipertenzije	43/82 (52%)	7/10 (70 %)	0,336
Obiteljska anamneza dijabetesa	22/82 (27 %)	3/10 (30 %)	1,000
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	33/82 (40 %)	2/10 (20 %)	0,308
Obiteljska anamneza malignih bolesti	41/82 (50 %)	3/10 (30 %)	0,321
Osobna anamneza bolesti urotrakta	49/79 (62 %)	10/10 (100 %)	**0,014***
Osobna anamneza makrohematurije	37/82 (45 %)	6/10 (60 %)	0,506
Osobna anamneza prirođenih anomalija i cisti	8/82 (10 %)	2/10 (20 %)	0,297
Osobna anamneza urogenitalnih infekcija	13/82 (16 %)	4/10 (40 %)	0,084
Osobna anamneza urogenitalnih tumora	9/82 (11 %)	1/10 (10 %)	1,000
Osobna anamneza urolitijaze	13/82 (16 %)	10/10 (100 %)	**< 0.001***

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.7. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i komorbiditeta bolesnika/ispitanika

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Broj komorbiditeta	2 IKR (1 – 3,75)	4 IKR (2,5 – 4)	0,058
Arterijska hipertenzija	29/82 (35 %)	8/10 (80 %)	**0,013***
Pre-hipertenzija	11/82 (13 %)	0/10 (0 %)	0,602
Klirens kreatinina	116,4 IKR (93 – 138)	116,5 IKR (88 – 134)	0,909
eGFR > 90 60 – 89 45 – 59 30 – 44 15 – 29	 65/82 (79 %) 10/82 (12 %) 5/82 (6 %) 1/82 (1 %) 1/82 (1 %)	 7/10 (70 %) 2/10 (20 %) 1/10 (10 %) 0/10 (0 %) 0/10 (0 %)	 0,915
Virusni hepatitis	46/82 (56 %)	9/10 (90 %)	**0,046***
HBV status Cijepljeni Oporavljeni Na liječenju	 58/82 (71 %) 23/82 (28 %) 1/82 (1 %)	 5/10 (50 %) 5/10 (50 %) 0/10 (0 %)	 0,351
HCV status Negativni Oporavljeni Na liječenju	 40/82 (49 %) 37/82 (45 %) 5/82 (6 %)	 1/10 (10 %) 6/10 (60 %) 3/10 (30 %)	 **0,009***
HIV pozitivan	1/82 (1 %)	0/10 (0 %)	1,000
Ranija antivirusna HCV terapija	31/80 (39 %)	9/10 (90 %)	**0,004***
Hemofilička artropatija	54/82 (66 %)	9/10 (90 %)	0,162
Broj zglobova	2 IKR (0 – 5)	5 IKR (4 – 6)	**0,035***
Ograničenost pokretljivosti	34/79 (43 %)	8/10 (80 %)	**0,042***
Kirurški zahvati	57/78 (73 %)	6/9 (67 %)	0,702
Broj lijekova bez analgetika	0 IKR (0 – 1,75)	1,5 IKR (0,25 – 3)	0,052

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.8. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i fizikalnih parametara/navika.

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisustnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Visina (cm)	178 IKR (175 – 184)	172,5 IKR (170 – 179)	0,074
Tjelesna masa (kg)	80 IKR (70 – 93)	90 IKR (80 – 95)	0,306
ITM (kg/m^2)	25,1 IKR (21,9 – 28,3)	27,3 IKR (26,2 – 30,9)	0,129
Kategorije ITM			
< 18,5	3/82 (4 %)	0/10 (0 %)	
18,5 – 24,9	38/82 (46 %)	2/10 (20 %)	
25 – 29,9	27/82 (33 %)	5/10 (50 %)	
30 – 34,9	11/82 (13 %)	2/10 (20 %)	
≥ 35	3/82 (4 %)	1/10 (10 %)	0,458
Sistolički krvni tlak (mm Hg)	126,5 IKR (120,75 – 136,5)	130 IKR (127 – 140)	0,360
Dijastolički krvni tlak (mm Hg)	80 IKR (78,5 – 85)	85 IKR (80,8 – 88,8)	0,159
Srednji KT (mm Hg)	95 IKR (93,3 – 102,2)	100 IKR (96,8 – 105,3)	0,184
Pušenje			
Aktivni pušači	26/82 (32 %)	3/10 (30 %)	
Nepušači	54/82 (66 %)	7/10 (70 %)	
Bivši pušači	2/82 (2 %)	0/10 (0 %)	0,871
Alkohol			
Ne piju alkohol	16/82 (20 %)	2/10 (20 %)	0,168
1 – 5 jedinica tjedno	45/82 (55 %)	3/10 (30 %)	
5 – 10 jedinica tjedno	20/82 (24 %)	4/10 (40 %)	
> 10 jedinica tjedno	1/82 (1 %)	1/10 (10 %)	

***** statistički značajno na razini P < 0,05

Tablica 5.9. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i karakteristika 24-satnog urina

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Proteinurija (g/L)	0,10 IKR (0,09 – 0,14)	0,20 IKR (0,1 – 0,26)	0,287
Proteinurija (g/L)			
< 0,15	62/82 (76 %)	5/10 (50 %)	
0,15 – 0,3	16/82 (19 %)	3/10 (30 %)	
> 0,3	4/82 (5 %)	2/10 (20 %)	**0,041***
Kalciurija (mmol/dU)	4,7 IKR (3,43 – 5,86)	6 IKR (4,72 – 7,79)	0,056
Kalciurija (mmol/dU)			
Povišena	11/82 (13 %)	4/10 (40 %)	
Normalna	60/82 (73 %)	5/10 (50 %)	
Snižena	11/82 (13 %)	1/10 (10 %)	0,099
Natriurija (mmol/dU)	184 IKR (157 – 230)	272,5 IKR (202 – 293)	**0,032***
Natriurija			
Povišena	22/82 (27 %)	7/10 (70 %)	
Normalna	60/82 (73 %)	3/10 (30 %)	**0,010***
Kaliurija (mmol/L)	52,5 IKR (42 – 64,5)	69 IKR (39 – 92)	0,246
Kaliurija			
Povišena	1/82 (1 %)	0/10 (0 %)	
Normalna	78/82 (95 %)	10/10 (100 %)	
Snižena	3/82 (4 %)	0/10 (0 %)	0,775
Kloriruija (mmol/dU)	172,5 IKR (136 – 220)	247 IKR (175 – 303)	0,062
Kloriurija			
Povišena	13/82 (16 %)	5/10 (50 %)	
Normalna	63/82 (77 %)	4/10 (40 %)	
Snižena	6/82 (7 %)	1/10 (10 %)	**0,030***
Fosfaturija (mmol/L)	25,2 ± 9,3	29,9 ± 10,8	0,140
Fosfaturija			
Povišena	4/82 (5 %)	2/10 (20 %)	
Normalna	72/82 (88 %)	8/10 (80 %)	
Snižena	6/82 (7 %)	0/10 (0 %)	0,141

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Magnezurija (mmol/dU)	4,4 ± 1,4	4,5 ± 1,8	0,738
Magnezurija			
Povišena	25/82 (31 %)	1/10 (10 %)	
Normalna	43/82 (52 %)	9/10 (90 %)	
Snižena	14/82 (17 %)	0/10 (0 %)	0,072
Uraturija (mmol/dU)	3,6 ± 1,1	3,9 ± 1,2	0,393
Uraturija			
Povišena	17/80 (21 %)	2/10 (20 %)	
Normalna	60/80 (75 %)	8/10 (80 %)	
Snižena	3/80 (4 %)	0/10 (0 %)	0,814
Cistinurija (mmol/dU)	136 IKR (115 – 188)	153 IKR (130 – 216)	0,170
Cistinurija			
Povišena	1/80 (1 %)	0/10 (0 %)	
Normalna	79/80 (99 %)	10/10 (100 %)	1,000
Oksalurija (mmol/dU)	21,4 IKR (15,3 – 28,0)	29,7 IKR (21,8 – 36,5)	0,078
Oksalurija			
Povišena	15/78 (19 %)	5/10 (50 %)	
Normalna	45/78 (58 %)	3/10 (30 %)	
Snižena	18/78 (23 %)	2/10 (20 %)	0,083
Citraturija (mmol/dU)	178 IKR (119,6 – 242,5)	158,5 IKR (109,0 – 224,0)	0,747
Citraturija			
Normalna	59/76 (78 %)	7/10 (70 %)	
Snižena	17/76 (22 %)	3/10 (30 %)	0,692

***** statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.10. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i laboratorijskih nalaza

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Sedimentacija (mm/h)	14 IKR (7 – 21)	15 IKR (8,5 – 28,75)	0,687
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	5,1 IKR (4,55 – 5,41)	4,7 IKR (4,36 – 5,17)	0,310
Hemoglobin (g/L)	147,5 IKR (130 – 154,75)	135 IKR (121 – 149,5)	0,283
MCV (fL)	86,6 IKR (82,85 – 89,8)	87,8 IKR (86,45 – 89,18)	0,643
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	6,9 IKR (5,8 – 8,1)	7,1 IKR (5,6 – 8,58)	0,920
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	223 IKR (175 – 260,75)	254,5 IKR (144,5 – 371,5)	0,568
Glukoza (mmol/L)	4,8 IKR (4,4 – 5,2)	4,9 IKR (4,33 – 7,48)	0,646
Na (mmol/L)	140,4 ± 2,3	139,9 ± 3,3	0,551
K (mmol/L)	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,5	0,395
Urea (mmol/L)	4,8 IKR (4,23 – 6,08)	4,9 IKR (3,15 – 5,18)	0,337
Kreatinin (umol/L)	74 IKR (65,25 – 85,25)	72 IKR (63 – 79)	0,530
Kalcij (mmol/L)	2,3 IKR (2,27 – 2,4)	2,4 IKR (2,27 – 2,43)	0,831
Urati (umol/L)	303,3 ± 76,3	324,7 ± 88,6	0,413
Fosfati (mmol/L)	1,1 ± 0,2	1 ± 0,2	0,145
Magnezij (mmol/L)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,447
Bilirubin (µmol/L)	9 IKR (6,25 – 12,75)	14,5 IKR (11,5 – 15,75)	**0,021***
AST (U/L)	25,5 IKR (19 – 33,75)	26 IKR (21 – 37,75)	0,616
ALT (U/L)	26,5 IKR (19 – 45,75)	27,5 IKR (23,25 – 36,25)	0,670
GGT (U/L)	25 IKR (19 – 54,5)	22,5 IKR (17,25 – 49,5)	0,816
ALP (U/L)	72 IKR (57 – 83)	83,5 IKR (60,25 – 95,75)	0,363
Proteini (g/L)	72 IKR (69 – 76)	74 IKR (70 – 77)	0,563
Kolesterol (mmol/L)	4,3 ± 0,8	4,5 ± 1,1	0,505
Povišen kolesterol	14/82 (17,1 %)	1/10 (10 %)	1,000
Trigliceridi (mmol/L)	1,1 IKR (0,82 – 1,56)	1,3 IKR (0,94 – 1,54)	0,522
HDL (mmol/L)	1,2 IKR (1,08 – 1,37)	1,2 IKR (1,06 – 1,37)	0,935
LDL (mmol/L)	2,5 ± 0,7	2,6 ± 1	0,666
Albumin (g/L)	43,3 IKR (40,53 – 45,25)	43,5 IKR (38,45 – 45,98)	0,930

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Albumin			
< 35 g/L	4/82 (5 %)	1/10 (10 %)	
35 – 55 g/L	78/82 (95 %)	9/10 (90 %)	0,445
PSA (µg/L)	0,7 IKR (0,47 – 1,08)	1 IKR (0,68 – 1,42)	0,164
AFP (µg/L)	2,2 IKR (1,65 – 3,2)	2,6 IKR (1,65 – 5,3)	0,530
Vitamin D3 (nmol/L)	52 IKR (32,25 – 75,5)	41 IKR (36,25 – 52,25)	0,292
Vitamin D3			
Normalan	30/82 (37 %)	3/10 (30 %)	
Snižen	52/82 (63 %)	7/10 (70 %)	1,000
PTH (pmol/L)	4,6 IKR (3,53 – 5,95)	4,7 IKR (4,64 – 6,65)	0,380
PTH			
Povišen	13/82 (16 %)	2/10 (20 %)	
Normalan	66/82 (80 %)	8/10 (80 %)	
Snižen	3/82 (4 %)	0/10 (0 %)	0,794

* statistički značajno na razini P < 0,05

Tablica 5.11. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i koagulacijskih parametara

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
PV	1,1 IKR (1 – 1,14)	1,1 IKR (0,92 – 1,16)	0,865
APTV (s)	39,9 IKR (35,25 – 49)	49,2 IKR (38,55 – 59,73)	0,134
Fibrinogen (g/L)	3,3 IKR (2,7 – 3,88)	3,7 IKR (3,15 – 3,78)	0,359
D-dimeri (mg/L)	0,3 IKR (0,22 – 0,66)	0,3 IKR (0,22 – 0,69)	0,928
F8 (aktivnost)	0,1 IKR (0,03 – 0,26)	0,1 IKR (0,02 – 0,1)	0,256
F9 (aktivnost)	0,1 IKR (0,06 – 0,27)	2 IKR (2 – 2)	0–107

***** statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.12. Povezanost trenutačne prisutnosti urolitijaze i analize sedimenta urina/ UZV karakteristika bubrega

	Bez trenutačne urolitijaze	**Prisutnost urolitijaze**	**P-vrijednost**
Urin			
Normalan	62/81 (77 %)	2/10 (20 %)	
Patološki	19/81 (23 %)	8/10 (80 %)	**0,001***
Proteinurija	0/82 (0 %)	1/10 (10 %)	**0,004***
Eritrociturija	11/82 (13 %)	5/10 (50 %)	**0,013***
Leukociturija	9/82 (11 %)	3/10 (30 %)	0,120
Soli amorfnih urata	2/82 (2 %)	2/10 (20 %)	**0,010***
Oksalatne soli	3/82 (4 %)	3/10 (30 %)	**0,016***
Pozitivna urinokultura	2/81 (2 %)	0/10 (0 %)	1,000
Veličina bubrega			
Normalna	78/82 (95 %)	8/10 (80 %)	
Smanjena	3/82 (4 %)	1/10 (10 %)	
Povećana	1/82 (1, %)	1/10 (10 %)	0,122
Bubrežni parenhim			
Normalan	70/82 (85 %)	4/10 (40 %)	
Reduciran	2/82 (2 %)	0/10 (0 %)	
Infiltriran	10/82 (12 %)	6/10 (60 %)	**< 0,001***
Dilatacija kanalnog sustava	2/82 (2 %)	4/10 (40 %)	**0,001***
UZV prikazana urolitijaza	0/82 (0 %)	10/10 (100 %)	**< 0,001***
UZV prikaz cisti	9/82 (11 %)	2/10 (20 %)	0,342

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

5.6. Prediktori anamnestičkog podatka o urolitijazi

Povezanost anamnestičkog podatka o urolitijazi i obiteljske/osobne anamneze prikazana je u Tablici 5.13., komorbiditeta bolesnika u Tablici 5.14., fizikalnih parametara/navika u Tablici 5.15., karakteristika 24-satnog urina u Tablici 5.16., laboratorijskih nalaza u Tablici 5.17., koagulacijskih parametara u Tablici 5.18. te analize sedimenta urina/UZV karakteristika bubrega u Tablici 5.19.

Parametri *univarijatno* statistički značajno povezani ili koji su pokazivali statistički trend povezanosti s anamnestičkim podatkom o urolitijazi bili su starija dob (P = 0,001), odabir terapije (P = 0,077), posebice upotreba lijekova koji zaobilaze aktivnost FVIII (P = 0,032), prisustnost inhibitora (P = 0,007), osobna anamneza bolesti urotrakta (P < 0,001), posebno anamneza makrohematurije (P < 0,001), veći broj komorbiditeta (P = 0,004), infekcija virusom hepatitisa C (P = 0,011), upotreba antiviralne terapije za hepatitis C (P = 0,005), prisutnost hemofiličke artropatije (P = 0,092), veći broj zglobova zahvaćenih hemofiličkom artropatijom (P = 0,043), ograničenje dnevnih aktivnosti (P = 0,013), veći broj redovitih lijekova u svakodnevnoj terapiji bez analgetika (P = 0,006), niža tjelesna visina (P = 0,050), arterijska hipertenzija (P = 0,001), izraženija proteinurija (P = 0,027), natriurija (P = 0,014), oksalurija (P = 0,068), niža vrijednost hemoglobina (P = 0,068), viši ukupni i LDL kolesterol (P = 0,078 i P = 0,087) i niži vitamin D3 (P = 0,066). Dokumentirana pojava urolitijaze u osobnoj anamnezi bila je također povezana s trenutačnom prisutnosti urolitijaze (P < 0,001), kao i prisutnost hematurije (P = 0,003), leukociturije (P = 0,032), amorfnih i oksalatnih soli u sedimentu urina (P = 0,047 i P = 0,033).

Od radioloških nalaza (UZV urotrakta) morfološke promjene parenhima bubrega (P = 0,004) i dilatacija odnosno proširenost kanalnog sustava urotrakta (P = 0,003) bile su povezane s trenutačnom prisutnosti urolitijaze.

U modelu multivarijatne logističke regresije kao međusobno nezavisni prediktori anamneze urolitijaze su prepoznati su prisutnost inhibitora [OR = 7,9; 95 % C.I. (1,3 – 50,1); P = 0,026], anamneza makrohematurije [OR = 5,7; 95 % C.I. (1,5 – 22,2); P = 0,011] i arterijska hipertenzija [OR = 5,97 95 % C.I. (1,6 – 21,8); P = 0,007], dok je u modelu zadržana još antiviralna terapija [OR = 2,9; 95 % C.I. (0,9 – 9,7); P = 0,085].

Tablica 5.13. Povezanost anamneze urolitijaze s obiteljskom i osobnom anamnezom

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Obiteljska anamneza bubrežnih bolesti	18/69 (26 %)	5/23 (22 %)	0,677
Obiteljska anamneza urolitijaze	6/69 (9 %)	1/23 (4 %)	0,675
Urogenitalni tumori u obitelji	7/69 (10 %)	2/23 (9 %)	1,000
Obiteljska anamneza hemofilije	17/69 (25 %)	3/23 (13 %)	0,382
Obiteljska anamneza hipertenzije	35/69 (51 %)	15/23 (65 %)	0,227
Obiteljska anamneza dijabetesa	18/69 (26 %)	7/23 (30 %)	0,685
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	28/69 (41 %)	7/23 (30 %)	0,385
Obiteljska anamneza malignih bolesti	33/69 (48 %)	11/23 (48 %)	1,000
Osobna anamneza bolesti urotrakta	36/66 (54 %)	23/23 (100 %)	**< 0,001***
Osobna anamneza makrohematurije	24/69 (35 %)	19/23 (83 %)	**< 0,001***
Osobna anamneza prirođenih anomalija i cisti	6/69 (9 %)	4/23 (17 %)	0,261
Osobna anamneza urogenitalnih infekcija	11/69 (16 %)	6/23 (26 %)	0,353
Osobna anamneza urogenitalnih tumora	6/69 (9 %)	4/23 (17 %)	0,261
Osobna anamneza urolitijaze	0/69 (0 %)	23/23 (100 %)	**< 0,001***

*statistički značajno na razini P<0.05

Tablica 5.14. Povezanost anmaneze urolitijaze i komorbiditeta bolesnika

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Broj komorbiditeta	2 IKR (1 – 3)	4 IKR (2 – 5)	**0,004***
Arterijska hipertenzija	21/69 (30 %)	16/23 (70 %)	**0,001***
Pre-hipertenzija	9/69 (13 %)	2/23 (9 %)	0,725
Klirens kreatinina	117 IKR (96,6 – 139,5)	115 IKR (84,0 – 131,5)	0,328
eGFR			
> 90	56/69 (81 %)	16/23 (70 %)	
60 – 89	8/69 (12 %)	4/23 (17 %)	
45 – 59	4/69 (6 %)	2/23 (9 %)	
30 – 44	1/69 (1 %)	0/23 (0 %)	
15 – 29	0/69 (0 %)	1/23 (4 %)	0,367
Virusni hepatitis	37/69 (54 %)	18/23 (78 %)	**0,037***
HBV status			
Cijepljeni	51/69 (74 %)	12/23 (52 %)	
Oporavljeni	17/69 (25 %)	11/23 (48 %)	
Na liječenju	1/69 (1 %)	0/23 (0 %)	0,102
HCV status			
Negativni	36/69 (52 %)	5/23 (22 %)	
Oporavljeni	30/69 (44 %)	13/23 (56 %)	
Na liječenju	3/69 (4 %)	5/23 (22 %)	**0,006***
HIV pozitivan	1/69 (1 %)	0/23 (0 %)	1,000
Ranija anti HCV terapija	24/67 (36 %)	16/23 (70 %)	**0,005***
Hemofilička artropatija	44/69 (64 %)	19/23 (83 %)	0,092
Broj zglobova	2 IKR (0 – 5)	4 IKR (2 – 6)	**0,043***
Ograničenost pokretljivosti	26/66 (39 %)	16/23 (70 %)	**0,013***
Kirurški zahvati	46/65 (71 %)	17/22 (77 %)	0,555
Broj lijekova bez analgetika	0 IKR (0 – 1)	1 IKR (0 – 3)	**0,006***

* statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.15. Povezanost anamneze urolitijaze i fizikalnih parametara/navika

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Visina (cm)	180 IKR (175 – 184)	175 IKR (172 – 179)	**0,050***
Tjelesna masa (kg)	78 IKR (71 – 92)	85 IKR (71 – 93)	0,718
ITM (kg/m^2)	24,8 IKR (22,0 – 27,7)	26,6 IKR (22,2 – 30,0)	0,287
Kategorije ITM			
< 18,5	2/69 (3 %)	1/23 (4 %)	
18,5 – 24,9	33/69 (48 %)	7/23 (30 %)	
25 – 29,9	22/69 (32 %)	10/23 (44 %)	
30 – 34,9	9/69 (13 %)	4/23 (17 %)	
≥ 35	3/69 (4 %)	1/23 (4 %)	0,698
Sistolički krvni tlak (mm Hg)	125 IKR (120 – 135)	132 IKR (128 – 140)	**0.019***
Dijastolički krvni tlak (mm Hg)	80 IKR (78 – 85)	85 IKR (80 – 90)	**0,028***
Srednji KT (mm Hg)	95 IKR (93,3 – 100)	100 IKR (96,2 – 106,5)	**0,010***
Pušenje			
Aktivni pušači	22/69 (32 %)	7/23 (30 %)	
Nepušači	45/69 (65 %)	16/23 (70 %)	
Bivši pušači	2/69 (3 %)	0/23 (0 %)	0,695
Alkohol			
Ne piju alkohol	14/69 (20 %)	4/23 (17 %)	0,783
1 – 5 jedinica tjedno	37/69 (54 %)	11/23 (48 %)	
5 – 10 jedinica tjedno	17/69 (25 %)	7/23 (30 %)	
> 10 jedinica tjedno	1/69 (1 %)	1/23 (4 %)	

* statistički značajno na razini P < 0,05

Tablica 5.16. Povezanost anamneze urolitijaze i karakteristika 24-satnog urina

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Proteinurija (g/L)	0.11 IKR (0,09 – 0,13)	0,14 IKR (0,1 – 0,26)	**0,027***
Proteinurija (g/L)			
< 0,15	54/69 (78 %)	13/23 (57 %)	
0,15 – 0,3	13/69 (19 %)	6/23 (26 %)	
> 0,3	2/69 (3 %)	4/23 (17 %)	**0,029***
Kalciurija (mmol/dU)	4,8 IKR (3,42 – 5,78)	4,7 IKR (3,88 – 7,43)	0,337
Kalciurija (mmol/dU)			
Povišen	9/69 (13 %)	6/23 (26 %)	
Normalan	50/69 (73 %)	15/23 (65 %)	
Snižen	10/69 (14 %)	2/23 (9 %)	0,305
Natriurija (mmol/dU)	182 IKR (155 – 218)	229 IKR (172,5 – 285,5)	**0,049***
Natriurija			
Povišena	17/69 (25 %)	12/23 (52 %)	
Normalna	52/69 (75 %)	11/23 (48 %)	**0,014***
Kaliurija (mmol/L)	51 IKR (42 – 63)	57 IKR (41,5 – 68)	0,443
Kaliurija			
Povišena	1/69 (1 %)	0/23 (0 %)	
Normalna	67/69 (97 %)	21/23 (91 %)	
Snižena	1/69 (1 %)	2/23 (9 %)	0,205
Kloriruija (mmol/dU)	173 IKR (135 – 218)	206 IKR (160 – 280)	0,154
Kloriurija			
Povišena	11/69 (16 %)	7/23 (30 %)	
Normalna	53/69 (77 %)	14/23 (61 %)	
Snižena	5/69 (7 %)	2/23 (9 %)	0,286
Fosfaturija (mmol/L)	25,7 ± 9,5	25,8 ± 9,8	0,947
Fosfaturija			
Povišena	4/69 (6 %)	2/23 (9 %)	
Normalna	60/69 (87 %)	20/23 (87 %)	
Snižena	5/69 (7 %)	1/23 (4 %)	0,801

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Magnezurija (mmol/dU)	4,4 ± 1,4	4,3 ± 1,5	0,759
Magnezurija			
Povišena	20/69 (29 %)	6/23 (26 %)	
Normalna	38/69 (55 %)	14/23 (61 %)	
Snižena	11/69 (16 %)	3/23 (13 %)	0,883
Uraturija (mmol/dU)	3,7 ± 1,1	3,6 ± 1,2	0,737
Uraturija			
Povišena	15/67 (22 %)	4/23 (17 %)	
Normalna	50/67 (75 %)	18/23 (78 %)	
Snižena	2/67 (3 %)	1/23 (4 %)	0,849
Cistinurija (mmol/dU)	136 IKR (113,5 – 186,5)	149 IKR (125 – 210)	0,216
Cistinurija			
Povišena	1/67 (1 %)	0/23 (0 %)	
Normalna	66/67 (99 %)	23/23 (100 %)	1,000
Oksalurija (mmol/dU)	18,9 IKR (15,2 – 27,6)	25,6 IKR (17,6 – 33,9)	0,068
Oksalurija			
Povišena	11/65 (17 %)	9/23 (39 %)	
Normalna	38/65 (58 %)	10/23 (44 %)	
Snižena	16/65 (25 %)	4/23 (17 %)	0,092
Citraturija (mmol/dU)	180 IKR (121,4 – 245)	152,3 IKR (107 – 223)	0,387
Citraturija			
Normalna	49/63 (78 %)	17/23 (74 %)	
Snižena	14/63 (22 %)	6/23 (26 %)	0,707

***** statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.17. Povezanost anamneze urolitijaze i laboratorijskih nalaza

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Sedimentacija (mm/h)	12 IKR (6 – 21,5)	15 IKR (9 – 27,5)	0,395
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	5,1 IKR (4,54 – 5,41)	4,8 IKR (4,4 – 5,15)	0,204
Hemoglobin (g/L)	149 IKR (132 – 155)	139 IKR (117,5 – 152)	0,068
MCV (fL)	86,6 IKR (83 – 89.8)	87,5 IKR (83,5 – 89,8)	0,864
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	7 IKR (5,8 – 8,1)	6., IKR (5,6 – 7,9)	0,623
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	223 IKR (181 – 256)	223 IKR (158 – 336)	0,555
Glukoza (mmol/L)	4,8 IKR (4,4 – 5,1)	4,9 IKR (4,6 – 5,8)	0,184
Na (mmol/L)	140,3 ± 2,3	140,4 ± 2,6	0,880
K (mmol/L)	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,4	0,633
Urea (mmol/L)	4,8 IKR (4,3 – 6)	4,9 IKR (3,6 – 5,6)	0,708
Kreatinin (umol/L)	72 IKR (66 – 86)	74 IKR (63,5 – 81,5)	0,818
Kalcij (mmol/L)	2,3 IKR (2,28 – 2,4)	2,4 IKR (2,24 – 2,4)	0,846
Urati (umol/L)	303,7 ± 71,8	311,5 ± 94,3	0,676
Fosfati (mmol/L)	1,1 ± 0,2	1 ± 0,2	0,185
Magnezij (mmol/L)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,551
Bilirubin (µmol/L)	10 IKR (7 – 13)	8 IKR (6 – 14,5)	0,563
AST (U/L)	26 IKR (19 – 35)	25 IKR (20 – 29,5)	0,896
ALT (U/L)	27 IKR (19 – 47)	27 IKR (19,5 – 36)	0,846
GGT (U/L)	26 IKR (18 – 56)	22 IKR (18,5 – 50,5)	0,942
ALP (U/L)	72 IKR (57 – 85)	73 IKR (58 – 87)	0,960
Proteini (g/L)	72 IKR (69 – 76)	73 IKR (69 – 76,5)	0,759
Kolesterol (mmol/L)	4,2 ± 0,9	4,6 ± 0,9	0,078
Povišen kolesterol	10/69 (14,5 %)	5/23 (21,7 %)	0,515
Trigliceridi (mmol/L)	1,1 IKR (0,82 – 1,62)	1,2 IKR (0,89 – 1,53)	0,889
HDL (mmol/L)	1,2 IKR (1,09 – 1,37)	1,3 IKR (1,06 – 1,37)	0,576
LDL (mmol/L)	2,4 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,087
Albumin (g/L)	43,3 IKR (40,8 – 45,3)	43,3 IKR (39,25 – 45,5)	0,598
Albumin			
< 35 g/L	4/69 (6 %)	1/23 (4 %)	
35 – 55 g/L	65/69 (94 %)	22/23 (96 %)	1,000

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
PSA (µg/L)	0,7 IKR (0,45 – 1,14)	0,8 IKR (0,63 – 1,14)	0,272
AFP (µg/L)	2,1 IKR (1,6 – 3,18)	2,7 IKR (1,75 – 4,8)	0,107
Vitamin D3 (nmol/L)	54 IKR (32 – 76)	40 IKR (36,5 – 53)	0,066
Vitamin D3			
Normalan	28/69 (41 %)	5/23 (22 %)	
Snižen	41/69 (59 %)	18/23 (78 %)	0,103
PTH (pmol/L)	4,6 IKR (3,6 – 5,6)	4,9 IKR (3,7 – 6,8)	0,192
PTH			
Povišen	9/69 (13 %)	6/23 (26 %)	
Normalan	57/69 (83 %)	17/23 (74 %)	
Snižen	3/69 (4 %)	0/23 (0 %)	0,227

***** statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.18. Povezanost anamneze urolitijaze i koagulacijskih parametara

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
PV	1,1 IKR (1 – 1,14)	1,1 IKR (1,02 – 1,15)	0,811
APTV (s)	39,9 IKR (35,4 – 49,2)	46,1 IKR (34,95 – 54,75)	0,387
Fibrinogen (g/L)	3,2 IKR (2,7 – 3,8)	3,6 IKR (2,8 – 3,9)	0,446
D-dimeri (mg/L)	0,3 IKR (0,22 – 0,63)	0,4 IKR (0,23 – 0,81)	0,479
F8 (aktivnost) (IU/dL)	0,1 IKR (0,04 – 0,24)	0,1 IKR (0,02 – 0,22)	0,381
F9 (aktivnost)	0,1 IKR (0,06 – 0,27)	2 IKR (2 – 2)	0,107

***** statistički značajno na razini $P < 0,05$

Tablica 5.19. Povezanost anamneze urolitijaze i analize sedimenta urina/UZV karakteristika bubrega

	Bez anamneze urolitijaze	**Anamneza urolitijaze**	**P-vrijednost**
Urin			
Normalan	55/68 (81 %)	9/23 (39 %)	
Patološki	13/68 (19 %)	14/23 (61 %)	**< 0,001***
Proteinurija	0/69 (0 %)	1/23 (4 %)	0,250
Eritrociturija	7/69 (10 %)	9/23 (39 %)	**0,003***
Leukociturija	6/69 (9 %)	6/23 (26 %)	**0,032***
Soli amorfnih urata	1/69 (1 %)	3/23 (13 %)	**0,047***
Soli oksalata	2/69 (3 %)	4/23 (17 %)	**0,033***
Pozitivna urinokultura	2/68 (3 %)	0/23 (0 %)	1,000
Veličina bubrega			
Normalna	66/69 (96 %)	20/23 (87 %)	
Smanjena	2/69 (3 %)	2/23 (9 %)	
Povećana	1/69 (1, %)	1/23 (4 %)	0,343
Bubrežni parenhim			
Normalan	61/69 (88 %)	13/23 (57 %)	
Reduciran	1/69 (1 %)	1/23 (4 %)	
Infiltriran	7/69 (10 %)	9/23 (39 %)	**0,004***
Dilatacija kanalnog sustava	1/69 (1 %)	5/23 (22 %)	**0,003***
UZV prikazana urolitijaza	0/69 (0 %)	10/23 (43 %)	< 0,001*
UZV prikaz cisti	6/69 (9 %)	5/23 (22 %)	0,135

* statistički značajno na razini P < 0,05

6. RASPRAVA

Ovo je jedna od prvih studija koja je ispitivala čimbenike rizika za nastanak urolitijaze kod bolesnika s hemofilijom.

6.1.Značajke ispitanika

U ovo ispitivanje uključena su 92 bolesnika koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, koji je ujedno jedini Centar za hemofilije u Republici Hrvatskoj i spada u jedan od 113 centara EHC-a (European Haemophilia Consortium) i EUHANET-a (European Haemophilia Network). Centar zadovoljava kriterije za EHCCC naslov (European Haemophilia Comprenhensive Care Centre). Centar je ujedno i hrvatski nacionalni centar za hemofiliju te Referentni Centar Ministarstva zdravstva za nasljedne i stečene poremećaje koagulacije.

U ispitivanje je uključeno više bolesnika s hemofilijom A (84 %) u odnosu na hemofiliju B (16% bolesnika), što je u skladu sa zastupljenošću tih dvaju nasljednih poremećaja zgrušavanja u hrvatskoj populaciji te slično omjeru u svijetu. I u drugim radovima koji opisuju BSH i komorbiditetima omjer ovih dvaju nasljednih poremećaja je sličan. Klinički se hemofilija A i B ne razlikuju, tijek prvenstveno ovisi o težini bolesti. Najveći udio ispitanika imao je teški oblik bolesti (oko 70 %), dok je 30 % bolesnika imalo umjerenu (6 %) odnosno blagu hemofiliju (24 %). To je posljedica činjenice da na bolesnike s teškim oblikom bolesti otpada većina medicinskih intervencija: pregleda u ambulanti i na odjelima, operativnih i dijagnostičkih zahvata.

Medijan dobi ispitanika iznosio je 40 godina (IKR 26 – 55) što je približno medijanu dobi pojave urolitijaze,kada uspoređujemo s epidemiološkom studijom koja je obuhvaćala radnu populaciju grada Osijeka (više od 7500 radno sposobnih ljudi ili 15,7 % svih zaposlenih), urolitijaza se najčešće javljala kod muškaraca između 30. i 50. godine života (117, 118). U ovom ispitivanju bilo je znatno više starijih ispitanika nego u radu Ghosha i sur. (99) u kojem su tek nekoliko bolesnika s hemofilijom bili stariji od 40 godina, a većina ih nije primala redovitu terapiju ili profilaksu. To je vjerojatno posljedica slabijeg zdravstvenog standarda u Indiju nego u nas.

Profilaksu je primalo 62 % ispitanika, terapiju po potrebi oko 37 %, dok jedan ispitanik s blagom hemofilijom A nije imao potrebu za primjenom faktora do trenutka uključivanja u ovo ispitivanje. Skoro 90 % (57/64) bolesnika s teškom hemofilijom je bilo na profilaktičkoj

terapiji što je „zlatni standard“ u liječenju bolesnika s teškom hemofilijom i sukladno smjernicama (1, 40). Plazmatskim faktorima odnosno faktorima ljudskog podrijetla liječeno je 56 % bolesnika, a rekombinantnim 34 %. Lijekovima koji zaobilaze aktivnost FVIII liječeno je 8 bolesnika (9 %). Jedan od uzroka češće upotrebe plazmatskih faktora je visoka prevalencija hepatitisa C. Po izliječenju ili eradikaciji HCV-a BSH su kandidati za liječenje rekombinantim faktorima. U tijeku ispitivanja 10 % bolesnika imalo je prisutan značajan titar inhibitora ili aloprotutijela (> 0,6 BIU).

Pozitivnu obiteljsku anamnezu urolitijaze imalo je 8 % bolesnika dok je do trenutka ispitivanja prema medicinskoj dokumentaciji i kartonu u Centru 25 % ispitanika imalo pozitivnu osobnu anamnezu urolitijaze. Broj komorbiditeta (medijan 2, IKR 1 – 4) nevezanih uz samu hemofiliju korelirao je očekivano s dobi.

Kao česta posljedica dugotrajnog liječenja plazmatskim faktorima je i zaraženost virusima hepatitisa B i C. Stopa procijepljenosti na HBV iznosila je 69 %, dok je 30 % bolesnika među BSH u našoj kohorti preboljelo prema dokumentaciji HBV infekciju, a tijekom ovog ispitivanja jedan je bolesnik provodio antivirusno liječenje. Negativan serološki status na HCV imalo je 44 % bolesnika. Uglavnom se radilo o mlađim bolesnicima koji primaju rekombinantne faktore. Znakove preboljele HCV infekcije imalo je 47 % ispitanika, a 9 % primalo je antivirusnu terapiju zbog neuspjeha ranije anti HCV terapije ili reaktivacije HCV infekcije. Stopa zaraženih hepatitisom C viša je kod bolesnika s težom hemofilijom jer su primali češće i više plazmatskih faktora i time bili izlagani plazmi više darivatelja u razdoblju prije otkrića hepatitisa C i redovitog testiranja krvi (1989. godine). Stopa zaraženih HIV-om niska je među BSH u našem centru te je samo jedan bolesnik u našoj kohorti bio pozitivan i na terapiji HAART-om uz profilaksu rekombinantnim faktorom FIX zbog teške hemofilije B. U usporedbi s britansko-nizozemskim podacima, UKHCDO registrom, drugim studijama i objavljenim radovima (58, 61, 104, 155) stopa zaraženosti hepatitisom C i HIV-om u našoj skupini je niža (55 % vs. 90 %, odnosno 1 % vs. 10-20 %). Tome je vjerojatno razlog što su naši bolesnici, u vrijeme prije redovitog testiranja krvi, liječeni plazmatskim faktorima domaće proizvodnje, dobivenim od dobrovoljnih darivatelja dok su se u inozemstvu češće koristili faktori dobiveni od plazme plaćenih darivatelja.

Opisani su slučajevi urolitijaze kod HIV i HCV pozitivnih BSH koji su liječeni HAART-om (inhibitori proteaze poput indinavira, ritonavira i dr.), te su imali značajno višu stopu urolitijaze u odnosu na bolesnike bez hemofilije (156). Hemofilička artropatija bila je prisutna kod 69 % bolesnika i korelirala je s težinom hemofilije. Kod BSH > 30 godina najčešće zahvaćeni zglobovi su koljena, zatim laktovi pa gležnjevi, dok su kod mlađih od 30 godina u

našoj kohorti najčešće zahvaćeni gležnjevi, što je u skladu s recentnim podacima u literaturi (157). Zastupljenost hemofiličke artropatije u našoj kohorti ispitanika < 30 godina iznosila je 42 %, dok je u grupi > 30 godina bila 82 %. Hemofilička artropatija ograničavala je 47% ispitanika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

Zastupljenost arterijske hipertenzije u ovoj grupi ispitanika iznosila je 40 %, bila je nešto manja nego u radu presječne europske studije koja je iznosila 45 %, uz napomenu da je medijan dobi bolesnika u navedenoj studiji iznosio 52 godine (raspon 40–98), što je više nego dob u ovom istraživanju (104). Međutim, prevalencija arterijske hipertenzije ove skupine značajno je viša nego kod BSH u švedskom registru (oko 20 %, medijan dobi 60 godina) (158).

Preko trećine bolesnika (34 %) aktivno puši, što je podatak približan podacima za opću hrvatsku populaciju (31,1 %) (115). Petina bolesnika ne konzumira alkoholna pića ili ih nije konzumirala u zadnjih 12 mjeseci dok 80 % BSH redovito konzumira alkoholna pića (52 % do 5 jedinica tjedno, a 28 % bolesnika konzumira više od 5 jedinica alkoholnih pića tjedno), što je približno podatcima za hrvatsku mušku odraslu populaciju (85,1 %) (159).

Indeks tjelesne mase za ovu skupinu ispitanika (ITM 25,7 kg/m^2) približan je ITM za opću mušku populaciju u RH prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (26,7 kg/m^2). Udio BSH s prekomjernom tjelesnom masom iznosio je 35 % a pretilih 18 %.

Prema osvrtu na karakteristike bolesnika/ispitanika možemo zaključiti da je najveća zastupljenost bolesnika s hemofilijom A, teškim oblikom bolesti, kao što je i u većini dosadašnjih istraživanja s kojima smo uspoređivali naše rezultate. Mlađa skupina ispitanika ima bolji klinički status zglobova, ponajprije jer ranije započinju s profilaksom, imaju manju stopu arterijske hipertenzije (160, 161) te su cijepljeni protiv HBV-a. Najčešće su na profilaksi rekombinantnim faktorima i značajno je snižena mogućnost zaraze HCV-om.

Bolesnici koji su tretirani faktorima proizvedenima iz ljudske plazme imali su veću stopu infekcije HCV-om i među ovom grupom ispitanika uglavnom se radi o bolesnicima starijim od 35 godina.

Većina starijih ispitanika uključenih u ovo ispitivanje ima lošije stanje zglobova, i slabiju mišićnu snagu, često s kontrakturama u odnosu na mlađe ispitanike u ovoj studiji. Bolesnici s uznapredovalom hemofiličkom artropatijom češće se podvrgavaju ortopedskim operacijama implantacije umjetnih zglobova te imaju više drugih komorbiditeta nevezanih uz hemofiliju.

BSH sve imaju približne karakteristike opće populacije što se tiče konzumacije alkoholnih pića, pušenja cigareta, i debljine.

6.2. Pojavnost urolitijaze i hematurije u bolesnika s hemofilijom

U našoj kohorti 25 % bolesnika imalo je pozitivnu anamnezu ili dokumentiran podatak o urolitijazi tijekom života. To je statistički značajno više, nego što je kumulativna incidencija u općoj populaciji (25 % vs. 12 %; P = 0,001), što potvrđuje hipotezu da bolesnici s hemofilijom češće imaju urolitijazu u odnosu na opću mušku populaciju (s obzirom na to da su ispitanici prema dobi i navikama bili slični).

Oko 47 % bolesnika u ovom ispitivanju imalo je anamnestički podatak o hematuriji. Bolesnici s teškim oblikom hemofilije, posebice s pozitivnim inhibitorima, imali su češće hematuriju, što je pokazano i u ranijim povijesnim kohortama (88–91). Hematurija može biti spontana kod BSH kod uvođenja novih pripravaka/faktora ili drugih lijekova u liječenju hemofilije (92). Pojava aloprotutijela/inhibitora na faktore zgrušavanja, bez obzira na to je li riječ o lijekovima/faktorima proizvedenim rekombinantnom tehnologijom ili plazmatskim faktorima, može prouzrokovati stvaranje imunih kompleksa (antigen-protutijelo) na bazalnoj membrani glomerula bubrega te povećati njihovu propusnost što rezultira eritrociturijom/hematurijom. Postotak bolesnika s hematurijom u ovom ispitivanju je manji nego u ranijim studijama i radovima Prentice i dr. te Forbesa i dr. (87, 88), gdje je prevalencija hematurije kod BSH bila 67 %, vjerojatno zbog suvremenijeg liječenja. Presječna europska studija s uključenih 532 bolesnika (medijan dobi 52 godine, raspon 40 – 98) pokazala je da bubrežna insuficijencija nije u korelaciji s hematurijom (102, 104). Slovenski autori (103) su na temelju desetogodišnjeg praćenja našli da se hematurija javlja rano u adolescentnom razdoblju (medijan dobi 15 godina, raspon 7 – 24 godine), ali da ne dovodi do bubrežne insuficijencije. Redovita, česta upotreba profilakse u BSH negativno je povezana s hematurijom, jer se pravovremenom i redovitom profilaksom postiže da većina vremena aktivnost faktora VIII bude iznad 1 %, a cilj je da lijekovima novije generacije poput rekombinantnih faktora produženog djelovanja (eHL-FVIII, eHL- FIX) te nefaktorske terapije (emicizumab kao jedini zasad odobreni lijek, dok su drugi lijekovi poput fitusirana i koncizumaba u fazama kliničkih ispitivanja) aktivnost faktora bude minimalno iznad 5 % što prevenira pojavu spontanih krvarenja (101). Bolesnici s anamnezom urolitijaze imaju veću vjerojatnost doživjeti hematuriju u odnosu na bolesnike bez urolitijaze [82,6 % vs. 34,8 %; P < 0,001; OR 8,9, 95 % C.I. (2,7 – 29,2)].

U trenutku istraživanja urolitijaza je bila prisutna kod gotovo 11 % BSH-a što je statistički značajno više nego u općoj hrvatskoj populaciji (10,9 % vs. 5,9 %; P = 0,042) (116,117).

Hematurija je u trenutku istraživanja u kohorti ispitanika bila prisutna kod 17 % bolesnika, a bolesnici s urolitijazom su imali šest puta veću vjerojatnost za pojavu hematurije nego bolesnici bez urolitijaze, što približno odgovara podatcima iz literature [50 % vs. 13,4 %; P = 0,004; OR = 6,5; 95 % C.I. (1,6 – 25,9)].

Visoka prevalencija urolitijaze među BSH predstavlja dodatan važan komorbiditet jer neprepoznata urolitijaza može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije odnosno razvoja bubrežne insuficijencije (162). Recidivi urolitijaze i epizoda urokolika dovode do hematurije te veće potrošnje faktora, što povećava ukupne troškove liječenja.

Ghosh i dr. (99) u svojem su radu pokazali da bolesnici s teškom i umjerenom hemofilijom imaju povećan rizik urolitijaze zbog dugotrajnog mirovanja tijekom protrahiranih i recidivirajućih krvarenja u zglobove, ponajprije zbog neadekvatne terapije faktorima, međutim u tom ispitivanju je značajan udio djece i mlađih dobnih skupina. U našem ispitivanju nismo pokazali povezanost težine hemofilije i urolitijaze, što zapravo potvrđuje hipotezu ove doktorske disertacije da težina hemofilije ne utječe na učestalost urolitijaze, ponajprije jer su bolesnici s teškom hemofilijom na terapiji profilaksom kad se fenotip teške hemofilije pretvara u srednju ili blagu hemofiliju (48–51). S druge strane, veći broj zahvaćenih zglobova i ograničenje svakodnevnih tjelesnih aktivnosti znatno su povezani s urolitijazom u univarijatnoj analizi.

6.3. Liječenje urolitijaze

Bolesnici s hemofilijom najčešće imaju kamence manje od 20 mm (92 %) kao i većina bolesnika bez hemofilije. Glavni simptomi bili su bol te prisutnost eritrocita u urinu i/ili makrohematurija. Svi bolesnici su primali više doze adekvatnog nadomjesnog faktora i spazmoanalgetsku terapiju. Kod 5/23 bolesnika (22 %) primijenjeno je aktivno ili urološko liječenje. Nešto je češće primjenjivana izvantjelesna litotripsija udarnim valovima (ESWL), a uglavnom je bilo potrebno primijeniti 1 – 2 zahvata po bolesniku (ukupno 5 zahvata ESWL), što je u skladu s obljavljenim iskustvima (119). Dvojica bolesnika liječena su perkutanom nefrolitotomijom (PCNL) jer su imali kamence veće od 20 mm što je u skladu s preporukama (118). Svi su bolesnici primali antimikrobnu antibiotsku profilaksu. Učinak liječenja praćen je ultrazvučno, a bolesnici su se redovito javljali na kontrole urologu i hematologu u Centru za hemofiliju (1).

6.4. Prediktivni faktori za pojavu urolitijaze

Parametri univarijatno statistički značajno povezani s *anamnestičkim podatkom* o urolitijazi bili su demografske značajke: dob preko 50 godina (P = 0,001); prethodne bolesti urotrakta: osobna anamneza bolesti urotrakta (P < 0,001), osobna anamneza hematurije i urolitijaze (P < 0,001); značajke hemofilije i njenog liječenja: lijekovi koji zaobilaze aktivnost FVIII (P = 0,032), prisutnost inhibitora (P = 0,007), veći broj zahvaćenih zglobova (P = 0,043), ograničena pokretljivost (P = 0,013); te komorbiditeti: povećan broj komorbiditeta u anamnezi (P = 0,004), arterijska hipertenzija (P = 0,001), anamneza ranije HCV infekcije (P = 0,037), antivirusno liječenje (P = 0,005), veći broj lijekova u anamnezi (P = 0,006).

Bolesnici s urolitijazom u anamnezi imali su statistički značajno više vrijednost sistoličkog (132 mmHg vs. 125 mmHg; P = 0,019) i dijastoličkog tlaka (85 mmHg vs. 80 mmHg; P = 0,028), proteinurije (0,14 g/L vs. 0,11 g/L = 0,027) i natriurije (P = 0,014).

Parametri univarijatno povezani s *trenutačno prisutnom* urolitijazom bili su demografske značajke: dob preko 50 godina (P = 0,014), prethodne bolesti urotrakta: osobna anamneza bolesti urotrakta (P = 0,014); značajke hemofilije i njenog liječenja: prisutnost inhibitora (P = 0,023), uznapredovala artropatija s većim brojem zahvaćenih zglobova (P = 0,035), ograničena pokretljivost (P = 0,042); te komorbiditeti: arterijska hipertenzija (P = 0,013), virusni hepatitis (P = 0,046), infekcija hepatitisom C (P = 0,009), ranija anti-HCV terapija (P = 0,009), Bolesnici s aktualnom urolitijazom imali su statistički značajno više vrijednost

bilirubina (14,5 μmol/L vs. 9,0 μmol/L; P =0,021), češći patološki nalaz urina (P = 0,001), eritrocituriju (P = 0,004); proteinuriju (P = 0,013) te prisutnost soli amorfnih urata (P = 0,010) i oksalatnih soli (P = 0,016) u urinu.

U modelu *multivarijatne* logističke regresije kao međusobno nezavisni prediktori *anamneze* urolitijaze prepoznati su prisutnost inhibitora [OR = 7,9; 95 % C.I. (1,3 – 50,1); P = 0,026], anamneza makrohematurije [OR = 5,7; 95 % C.I. (1,5 – 22,2); P = 0.011] i arterijska hipertenzija [OR = 5,97; 95 % C.I. (1,6 – 21,8); P = 0,007], dok je u modelu još zadržana antivirusna terapija za HCV [OR = 2,9; 95 % C.I. (0,9 – 9,7); P = 0,085].

U modelu *multivarijatne* logističke regresije kao međusobno nezavisni *prediktori trenutačne prisutnosti* urolitijaze prepoznati su prisutnost inhibitora [OR 37,5; 95 % C.I. (1,4 – 959,2); P = 0,028], arterijska hipertenzija [OR 12,1; 95 % C.I. (1,03 – 142,5); P = 0,046], hiperkalciurija [OR = 25,7; 95 % C.I. (1,4 – 482,5); P = 0,029] i viša serumska razina bilirubina [OR = 1,37; 95 % C.I. (1,1 – 1,7); P = 0,008], dok su u modelu zadržani još anamneza ranijih urinarnih infekcija [OR = 21,6; 95 % C.I. (0,9 – 530,7); P = 0,059] i trenutačno prisutna hematurija [OR = 17,7; 95 % C.I. (0,97 – 323,1); P = 0,051].

Inhibitori

Bolesnici s urolitijazom znatno češće su imali prisutna aloprotutijela odnosno inhibitore na FVIII (30 % vs. 7,3 %; P = 0,023). Uglavnom su to bili bolesnici s teškom hemofilijom A za koje donedavna nije postojala adekvatna terapija što objašnjava činjenicu da su u univarijatnoj analizi statistički značajni prognostički faktori bili broj zahvaćenih zglobova, uznapredovala artropatija i slaba pokretljivost. Nijedan ispitanik s hemofilijom B nije imao inhibitore. Ovi bolesnici uglavnom su primali terapiju/lijekove koji zaobilaze aktivnost FVIII, aPCC (aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa) i rFVIIa (aktivirani rekombinantni FVII) (26,1 % vs. 8,7 %; P = 0,032). Kao što je ranije objašnjeno, imunološka reakcija posredovana inhibitorima kao i sami lijekovi koje ovi bolesnici dobivaju, mogu dovesti do imunološkog oštećenja bubrega i tako stimulirati nastanak kamenaca.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) utvrđena je kao nezavisni rizični čimbenik za urolitijazu u univarijatnom modelu i multivarijatnom modelu. Arterijska hipertenzija može doprinijeti hiperkalciuriji i pridružena je povećanom riziku urolitijaze u općoj populaciji, a ujedno bolesnici koji imaju hiperkalciuriju češće imaju i hipertenziju (163). Dosadašnji radovi što se

tiču hemofilije i bubrežnih bolesti pokazali su da je hipertenzija pridružena razvoju bubrežne insuficijencije, dok težina hemofilije i prisutnost hematurije nisu bili povezani s hipertenzijom (104). Učestalost arterijske hipertenzije raste s dobi što može objasniti činjenicu da se u univarijatnoj, ali ne i multivarijatnoj analizi, dob pojavljuje kao statistički značajan prognostički faktor. Isto tako, bolesnici s arterijskom hipertenzijom uzimaju veći broj lijekova i imaju veći broj komorbiditeta, što su također bili statistički značajni prognostički faktori u univarijatnoj analizi.

HCV i HIV

HCV infekcija može uzrokovati glomerularne i tubulointersticijalne bolesti bubrega, uključujući i membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), često pridružen i uz krioglobulinemiju, a može se manifestirati proteinurijom (ponekad i nefrotskim sindromom), eritrociturijom i progresivnom bubrežnom insuficijencijom (164). Infekcija, ali i lijekovi koji se koriste za liječenje HCV dovode do stvaranja imunkompleksa i aktivacije drugih elemenata imunološkog odgovora što pridonosi bubrežnom oštećenju (86). Bubrežne komplikacije česte su kod bolesnika s HIV infekcijom jer ona može dovesti do razvoja HIV-pridružene nefropatije (HIVAN), glomerulonefritisa imunosnim kompleksima, trombotske mikroangiopatije i vaskulitisa (165). Zbog malog broja naših bolesnika inficiranih HIV-om, kod nas se to nije pokazao kao statistički značajan prognostički faktor.

Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi, koji su u univarijatnoj i multivarijatnoj analizi povezani s urolitijazom su uglavnom laboratorijske manifestacije urolitijaze ili oštećenja tubula bubrega, dakle povezani sa samim mehanizmom nastanka bubrežnih kamenaca. Slaba pokretljiovst koja se javlja u bolesnika s težim oblicima hemofilijske artropatije dovodi do pojačane razgradnje kosti, a time i hiperkalciurije. To dodatno objašnjava činjenicu da su parametri težine hemofilije bili prognostički značajni u univarijatnoj, ali ne i multivarijatnoj analizi.

Jedino laboratorijski parametar koji se u to ne uklapa je nalaz da je povišena koncentracija bilirubina i u multivarijatnoj analizi povezana s trenutno prisutnim bubrežnim kamencima. Pritom je medijan koncentracije bilirubina i u toj skupini u granicama normale. Dosadašnja istraživanja pokazala su da bolesnici bez hemofilije s kroničnim jetrenim bolestima imaju dvaput veću pojavnost urolitijaze u odnosu na bolesnike s drugim kroničnim bolestima (166). Rad japanskih autora (167) istraživao je različite laboratorijske testove kao i parametre jetrene funkcije kao prediktore nastanka varikoziteta jednjaka kod BSH, inficiranih HCV/HIV-om iz

kontaminiranih krvnih pripravaka. Uključeno je 43 BSH (37 bolesnika imalo je Child Pugh score A, dok ih je 6 imalo B). Medijan vrijednosti bilirubina iznosio je 0,9 mg/dL (raspon 0,4 – 4,3 mg/dL) ili 15,4 μmol/L što je približno vrijednosti bilirubina BSH i urolitijazom u našoj studiji (14,5 μmol/L).

Jedno od objašnjenja za povišenu koncentraciju bilirubina može biti činjenica da su bolesnici s urolitijazom imali višu stopu HCV infekcije ili su liječeni tijekom ovog ispitivanja antivirusnom terapijom što su prediktori u univarijatnom modelu kako za anamnezu tako i za trenutačnu prisutnost urolitijaze.

6.5 . Ograničenja istraživanja

Ograničenja su ovog ispitivanja ponajprije to da je riječ o skupini koja je tijekom života heterogeno liječena jer se radi o dugotrajnoj kroničnoj nasljednoj bolesti čija se terapija tijekom godina mijenjala. Osim toga, ovo su iskustva iz samo jednog centra.

Nadalje, nismo u mogućnost isključiti da su parametri, za koje smo našli da su povezani s urolitijazom, zapravo biljezi drugih neprepoznatih ili neizmjerenih varijabli koje su etiološki i patogenetski povezane s urolitijazom.

7. ZAKLJUČAK

1. Bolesnici s hemofilijom češće imaju urolitijazu (10,9 %), nego opća muška populacija (5,9 %).
2. Bolesnici s urolitijazom imaju su šest puta veću vjerojatnost za pojavu hematurije nego bolesnici bez urolitijaze.
3. Prisutnost inhibitora, arterijska hipertenzija i anamneza liječenja HCV su neovisni prediktivni faktori za prevalenciju/pojavnost urolitijaze.
4. Bolesnici s urolitijazom češće imaju hiperkalciuriju i druge laboratorijske nalaze povezane s oštećenjem bubrežnih tubula. Osim toga bolesnici s urolitijazom imaju višu razinu serumskog bilirubina nego oni bez bubrežnih kamenaca koja je u većine u granicama normale.
5. Nije bilo statistički značajne povezanosti tipa hemofilije (hemofilija A ili B), težine bolesti (blaga, umjerena, teška hemofilija), terapijskog pristupa (liječenje po potrebi ili liječenje profilaksom) kao ni oblika terapije (plazmatski ili rekombinantni faktor, lijekovi koji zaobilaze aktivnost FVIII) s trenutačnom prisutnosti urolitijaze ($P > 0,05$ za sve navedene analize) s urolitijazom.
6. Ovo ispitivanje sugerira da su glavni faktori povećane učestalosti urolitijaze u bolesnika s hemofilijom oštećenje bubrega arterijskom hipertenzijom i imunološkim mehanizmima koji se javljaju u bolesnika s inhibitorima i tijekom infekcije, odnosno liječenja HCV te hiperkalciurija koja se najčešće javlja zbog slabe pokretljivosti starijih bolesnika s težim oblicima bolesti.

8. SAŽETAK

Uvod i svrha rada: Neke studije sugeriraju da bolesnici s hemofilijom (BSH) imaju veću prevalenciju urolitijaze u usporedbi s općom muškom populacijom iste dobne skupine. Kod odraslih BSH nedostaje spoznaja o čimbenicima rizika za urolitijazu. Svrha je rada istražiti prevalenciju/pojavnost urolitijaze kod odraslih BSH te pridružene čimbenike rizika.
Metode: U ovo presječno istraživanje uključena su 92 odrasla BSH liječena u jednom centru, KBC-u Zagreb. Ultrazvuk urotrakta bila je metoda izbora za dokazivanje urolitijaze, dok se svim ispitanicima uzimala anamneza te uzorci za laboratorijske pretrage krvi i urina.
Rezultati: Prevalencija urolitijaze znatno je viša kod BSH nego u hrvatskoj populaciji (10,9 % vs. 5,9 %; P = 0,042). Također je vjerojatnost doživljenja/pojave urolitijaze tijekom života znatno viša nego u općoj populaciji (25 % vs. 12 %; P = 0,001).
Trenutačna prisutnost urolitijaze i ranija anamneza urolitijaze nisu bile statistički značajno povezane s tipom hemofilije ili težinom hemofilije kao niti s načinom liječenja ili vrstom lijeka (plazmatski ili rekombinatni faktori) (P > 0,05).
U multivarijatnoj analizi neovisni prediktori trenutačne prisutnosti urolitijaze (P < 0,05) bili su arterijska hipertenzija, prisutnost inhibitora, hiperkalciurija, povišen serumski bilirubin (P < 0,05), dok su hematurija (P = 0,051) i ranije infekcije mokraćnog sustava (P = 0,059) prepoznati kao relevantni čimbenici. Slično su arterijska hipertenzija, prisutnost inhibitora i pozitivna anamneza hematurije u anamnezi prepoznati kao nezavisni prediktori u anamnezi urolitijaze (P < 0,05), dok je ranije liječenje HCV bilo na granici statističke značajnosti (P = 0,085).
Zaključak: Odrasli BSH imaju češću urolitijazu koja se može smatrati još jednom bolešću povezanom s hemofilijom. Čimbenici rizika ukazuju na neimunološko i imunološko oštećenje bubrega te hiperkalciuriju kao glavne etiološke mehanizme nastanka bubrežnih kamenaca u ovih bolesnika.

9. SUMMARY

Introduction and aim: Patients with haemophilia (PWH) could have higher prevalence of urolithiasis according to some studies compared with age-matched males. There is a lack of data regarding risk factors for urolithiasis in adult PWH patients. The aim of this work is to investigate the prevalence of urolithiasis in adult PWH and associated risk factors.
Methods: We cross-sectionally evaluated 92 adult PWH, from one centre, UHC Zagreb. Presence of urolithiasis was assessed by ultrasound, while all patients had a medical history and samples were taken for blood and urine laboratory tests.
Results: Prevalence of urolithiasis was significantly higher among PWH than reported prevalence in Croatian population (10,9 % vs. 5,9 %; P = 0,042). Similarly, occurrence of urolithiasis during course of disease was significantly higher than estimated lifetime cumulative incidence of urolithiasis in Croatian population (25 % vs 12 %; P = 0,001). Neither current presence of urolithiasis, nor urolithiasis previously recorded during course of the disease showed statistically significant associations with type of hemophilia, severity of hemophilia, use of plasma derived factors or recombinant factors (P > 0,05 for all associations).
In multivariate analyses, arterial hypertension, presence of inhibitors, hypercalciuria and serum bilirubin were identified as independent predictors of current urolithiasis (P < 0,05), whereas haematuria (P = 0,051) and prior urinary infections (P = 0,059) were also recognized as relevant factors. Similarly, arterial hypertension, presence of inhibitors and history of macrohematuria were recognized as independent predictors of history of urolithiasis (P < 0,05).
Conclusion: Adult PWH have more frequent urolithiasis which can be considered as haemophilia-related disease. Risk factors indicate non-immunological and immunological kidney damage and hypercalciuria as the main etiological mechanisms of urolithiasis in these patients.

10. LITERATURA

1. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, i sur. Guidelines for the management of haemophilia. Haemophilia. 2013; 19(1): e1–e47.
2. Rizza C. Clinical features and diagnosis of haemophilia, Christmas disease and Von Willebrand's disease. U: Rizza C and Lowe G, ur. Haemophilia and other inherited bleeding disorders. Philadelphia: WB Saunders; 1997, str. 87–113.
3. Kerr CB. Genetics of human blood coagulation. J Med Genet. 1965; 2: 221–308.
4. Forbes CD. The early history of hemophilia. U: Forbes CD, Aledort L and Madhok R, ur. Haemophilia . London: Chapman & Hall Medical; 1997, str. 3–6.
5. Ingram GIC. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976; 29: 469–479.
6. Abdul El Kassam in „Al-Tasrif“ written about 1100 AD. Translated by Grimm S. (1519) in Liber Theoriaceae ne non Practicae Alsaharavii.
7. Lannoy N, Hermans C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. Haemophilia. 2010;16(6): 843–7.
8. Morgan TH. Sex-linked inheritance in Drosophilia. Science. 1910; 32: i 120.
9. Stevens RF. The history of haemophilia in the royal families of Europe. Br J Haematol. 1999; 105: 25–32.
10. Wang W, John Wang Y, Kelner DN. Coagulation factor VIII: structure and stability. Int J Pharmaceutics. 2003; 259: 1–15.
11. Shen BW, Clint PC, Chang CH, Huh JW, Lee JS, Kim J, i sur. The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII. Blood. 2008; 111(3): 1240–1247.
12. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, i sur. Characterization of the human factor VIII gene. Nature. 1984; 312: 326–330.
13. Green PM, Montandon AJ, Bentley DR, Giannelli F. Genetics and molecular biology of haemophilias A and B. Blood Coagul Fibrinolysis. 1991; 2: 539–565.
14. Roberts HR. Molecular biology of hemophilia B. Thromb Haemost. 1993:70:1–9.
15. Antonarakis SE. The molecular genetics of hemophilia A and B in man: factor VIII and factor IX deficiency. Adv Hum Genet. 1988; 17: 27–59.
16. Tuddenham EG, Schwab R, Seehafer J, Millar DS, Gitschier J, Higuchi M, i sur. Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene, second edition. Nucleic Acids Res.1994; 22(22): 4851–4868.

17. Cohen AJ, Kessler CM. Hemophilia A and B. U: Kitchen CS, Alving BM & Kessler CM, ur. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: WB Saunders; 2002, str. 43–56.
18. Maclean RM, Makris M. Haemophilia A and B. U: Key NS, Kitchen CS, Makris M, Lillicrap D, ur. Practical Thrombosis and Hemostasis. John Wiley Blackwell & Sons; 2017, str. 79–94.
19. Napolitano M, Kessler CM. Hemophilia A and B. U: Kitchen CS, Konkle BA, Kessler CM, ur. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 39–59.
20. Anson DS, Choo KH, Rees DJG, et al. The gene structure of human antihaemophilic factor IX. EMBO J. 1984; 3: 1053.
21. Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, Davie EW, Kurachi K. Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B). Biochemistry.1985; 24: 3736.
22. Giannelli F, Green PM, Somma SS, Poon MC, Ludwig M, Schwaab R, i sur. Haemophilia B: database of point mutations &short additions and deletions. 7th Edition, Nucleic Acid Res. 1997; 25: 133–135.
23. White GC, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. Thromb Haemost. 1997; 77: 261–265.
24. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definition in haemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the ISTH. Thromb Haemost. 2001; 85(3): 560.
25. Kitchen S, McCraw A, Echenaugucia M. Diagnosis of Haemophilia and other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
26. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of haemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Am J Hematol. 1998; 59: 288–294.
27. Nowak – Gottl U, Escuriola-Ettinghausen C, Kurnik K, R Schobess, Horneff S, Kosch A i sur. Haemophilia and thrombophilia: What do we learn about combined inheritance of both genetic variations? Haemostaseologie. 2003; 23(1): 36–40.
28. Olcay L, Gurgey A, Topaloglu H, Altay S, Parlak H, Firat M. Cerebral Infarct Associated with Factor V Leiden Mutation in a Boy with Haemophilia A. Am J Hematol. 1997; 56: 189–190.
29. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi J, Antunes SV, Costa FF. Association of severe haemophilia A and factor V Leiden: report of three cases. Haemophilia. 1996; 2: 51–53.

30. Peyvandi F, Kenet G, Perkul I, Pruthi RK, Ramge P, Spannagl M. Laboratory testing in haemophilia. Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1242–1255.
31. Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII „deficiency“). Ann Intern Med. 2001; 114:641–648.
32. Giangrande GLP. Treatment of haemophilia: recombinant factors only? Yes. Thromb Haemost. 2003; 1: 214–215.
33. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. J Emerg Med. 2010;39(2):158–165.
34. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, i sur. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. Haemophilia. 2012; 18(3): 319–25.
35. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, i sur. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2011; 17(3): 383–92.
36. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, i sur. Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relation with source of medical care. Blood. 2000:96:437–42.
37. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprenhensive care globally. Haemophilia. 2006; 12(suppl 3): 13–21.
38. Yee TT, Cohen BJ, Pasi KJ, Lee CA. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by clotting factor concentrates. Br J Haematol. 1996; 83: 457–459.
38. Flores G, Juarez JC, Montoro JB, Rusell JM, Altisent C, Juste C, i sur. Seroprevalence of Parvovirus B 19, cytomegalovirus, hepatitis A virus and hpeatitis E virus antibodies in haemophiliac treated exclusively with clotting factor concentrates considered safe against human immunodeficiency and hepatitis C. Haemophilia. 1995;1:115–117
39. Ling G, Tuddeham EGD. Factor VIII: the protein cloning its gene, synthetic factor and now 35 years later-gene therapy; what happened in between? Br J Haematol. 2020; 189(3): 400–407.
40. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, i sur. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26 Suppl 6:1–158.

41. Chowdary P. Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice-Expectactions, opportunities and challenges. Thromb Res. 2019; S0049-3848(19)30545–6. Online ahead of print.
42. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, i sur. Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017; 377(9): 809–818.
43. Blanchette VS , Key NS , Ljung LR , Manco-Johnson MJ, van den Berg M, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH . J Thromb Haemost. 2014 ; 12 (11): 1935–1939.
44. Shima M , Nogami K , Nagami S , Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, i sur. A multicentre, open- label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophiliaA without inhibitors . Haemophilia . 2019 ; 25 (6): 979–987.
45. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, i sur. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007; 357(6): 535–544.
46. Manco-Johnson MH, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranova S, Gercheva L, i sur. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART): J Thromb Haemost. 2013, 11: 1119–27.
47. Manco-Johnson MH, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, i sur. Effect of late prophylaxis in haemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017; 15: 2115–24.
48. Manco-Johnson MJ , Soucie JM , Gill JC . Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project . Blood . 2017 ; 129 (17): 2368–2374.
49. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011; 9(4): 700–710.
50. Gouw SC, van der Berg HM, Fischer K, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S, i sur. PEDnet and Research of Determinants of Inhibitors development. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A. the Rodin study. Blood. 2013; 12(20): 4046–4055.
51. Astermark J. FVIII inhibitors pathogenesis and avoidance. Blood. 2015; 125(13): 2045–2051.

52. Kasper CK. Thromboembolic complications. Thromb Diath Haemorrh. 1975; 33: 640–644.
53. Gray E, Tubbs J, Thomas S, Oates A, Boisclair M, Kemball-Cook G, i sur. Measurement of Activated Factor IX in Factor IX Concentrates: Correlation With in Vivo Thrombogenicity. Thromb Haemost. 1995; 73(4): 675–679.
54. Kasper CK. Postoperative thrombosis in haemophilia. N Engl J Med. 1973; 289: 160.
55. Seligsohn U, Kasper CK, Oserud B, Rappaport SI. Activates factor VII. Presence in factor IX concentrates and persistence in the circulation after infusion. Blood. 1979; 53: 828–833.
56. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. Br J Haematol. 2010; 148: 522–533.
57. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. Haemophilia. 2008; 14(suppl 3): 10–18.
58. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, i sur. Mortality rates, life expectancy and causes of death in people with haemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007, 110: 815–825.
59. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. Br J Haematol. 2019; 184: 712–20.
60. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, i sur. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. Circulation. 2018, 138: 1100–1112.
61. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Lee CA, Makris M, i sur. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK Haemophilia population. Aids. 2004, 18: 525–33.
62. Fransen van de Putte DE, Makris M, Fischer K; Lee TT, Kirk L, van Erpecum KJ, i sur. Long –term follow-up of hepatitis C infection in a large cohort of patients with inherited bleeding disorders. J Hepatol. 2014, 60: 39–45
63. Geddawy A, Ibrahaim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med.* 2017 ; 5(1): 8–17.
64. Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. Haemophilia. 2010; 16(suppl5): 11–16.
65. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Hemophilia Surveillance System Project I. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophillia. Am J Haematol. 2005; 79: 36–42.
66. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult haemophilia patients. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22:402–406.

67. Minuk L, Jackson S; Iorio A, Poon MC, Dilworth E, Brose K, i sur. CVD in Canadians with haemophilia: Age –related CVD I Haemophilia Epidemiological Research (ARCHE study). Haemophilia. 2015; 21: 736–741.
68. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Collins PW, Meijer K, i sur. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. Thromb Haemost. *2*012; 108: 750–755.
69. Von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, Bergstrom J, Kruse-Jarres R, Quon DV, i sur. Prevalence and risk factrs for hypertension in haemophilia. Hypertension. 2013; 62: 209–215.
70. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E; Mauser Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood. 2009, 114(28): 5256–63.
71. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, i sur. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Hematol. 2019; 102: 111–122.
72. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, i sur. Emerging clinical concerns in the ageing patient. Haemophilia. 2009;15:1197–1209.
73. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. Thromb Haemost. 2004; 92: 298–304.
74. Tuinenburg A, Rutten A, Kavosi M, Leebeek FW, Ypma PF, Britta A, i sur. Coronary artery calcification in hemophilia A: no evidence for a protective effect of facor FVIII deficiency on atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Bio. 2012; 32: 799–804.
75. Zupančić Šalek S, Vodanović M, Pulanić D, Skorić B, Matytsina I, Klovaite J. A case report of acute inferior myocardial infarction in a patient with severe hemophilia A after recombinant factor VIII infusion. Medicine (Baltimore). 2017; 96(52): e9075.
76. Staritz P, Moerloose P, Schutgens R, Dolan G; ADVANCE Working Group. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haaemophilia – an assessment by the ADVANCE working Group. Haemophilia. 2013;19: 833–40.
77. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, i sur. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40(2): 87–165.
78. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, i sur. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery

disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018; 39(3): 213–260.
79. Schutgens REG, Voskuil M, Mauser-Bunschoten EP. Management of cardiovascular disease in aging persons with haemophilia. Hamostaseologie. 2017; 37(3): 196–201.
80. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177.
81. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315.
82. Coppola A, Santori C, Franchini M, Mannucci C, Mogavero S, Molinari AC, i sur. Emerging Issues on Comprehensive Hemophilia Care: Preventing, Identifying, and Monitoring Age–Related Comorbidities. Semin Thromb Hemost. 2013;39:794–802.
83. Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA, Bass DC, McMillan CW, Lovrien EW, i sur. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with haemophilia. Blood. 1993; 81: 1889–97.
84. Miesbach W, Alesci S, Kreekler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. Haemophilia. 2009; 15: 894–9.
85. Dunn AL. Malignancy in patients with haemophilia: a review of the literature. Haemophilia. 2010; 16: 427–436.
86. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Fasoli G, Gamba G, Dal Canton A, i sur. Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. Eur J Haematol. 2013; 91: 287–294.
87. Prentice CR, Lindsay RM, Bar RD, Forbes CD, Kennedy AC, McNicol GP, i sur. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. Q J Med. 1971; 23: 349–354.
88. Forbes CD, Prentice CR. Renal disorders in haemophilia A and B. Scand J Haematol. 1977; 30(Suppl.): 45–50.
89. Kulkarni R; Soucie MJ, Evatt B and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia. 2003; 9: 703–710.

90. Small M, Rose PE, MC Millan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, i sur. Haemophilia and the kidney; assessment after 11 year follow up. Br Med J. 1982; 285: 1609–1611.
91. Dholakia AM, Horwath FH. The urinary tract in haemophilia. Clin Radiol. 1979; 30: 533–538.
92. Beck B, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. Clin Radiol. 1972; 23: 349–354.
93. Gouredeau R, Denton RL. Steroids and hemophilia. Bibliotheca Hematologica. 1970; 34: 65–69.
94. Thorland EC, Crost JB, Lujser JM, Warrier I, Shapiro A, Koerper MA, i sur. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. Haemophilia. 1999; 5: 101–105.
95. Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis. 1988; 9(suppl 1): 25–28.
96. Sreepada Rao TK. Acquired immune-deficiency syndrome. U: Massary SG, and Glassock RJ, ur. Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995: str. 855–859.
97. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, i sur. Mortality among males with haemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Blood. 2000; 96: 437–442.
98. Lambing A; Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. Haemophilia. 2009; 15: 33–42.
99. Ghosh K, Jijina F; Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. Eur J Haematol. 2003; 70: 410–412.
100. Grossfeld GD, Caroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. Urol Clin North AM. 1998; 25: 661–76.
101. Qvigstad C, Cambell Tait R, de Moerloose P, Holme PA. On behalf of the ADVANCE Working Group. Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4: 309–317.
102. Sun HL, Yang M, Sait AS, Von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. Haemophilia. 2016; 22: 549–55.
103. Benedik-Dolničar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. Haemophilia. 2007; 13: 489–492.

104. Holme PA, Combescure C, Tait RC, Berntrop E, Rauchensteiner S, Moerloose P. On behalf of the Advance Working Group Hypertension, haematuria and renal function in haemophilia – a cross sectional study in Europe. Haemophilia. 2016; 22: 248–55.
105. Kuzmanić D. Nefrolitijaza. U: Vrhovac B. i sur. Interna medicina, 3. Izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003: 1186.
106. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol. 2003; 44: 709–713.
107. Mager R, Neisius A. Aktuelle Konzepte zur Pathogenese von Harnsteinen (Current concepts on the pathogenesis of urinary stones). Urologe A. 2019; 58(11): 1272–1280.
108. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol. 1990; 24: 205–210.
109. Šerić V, Babić-Ivančić V, Kuvedžić H, Tucak A. Analiza sastava bubrežnih kamenaca FTIR spektroskopijom: dvadestogodišnje iskustvo. Med Vjesn. 2010; 42(3-4): 285–288.
110. Gyory AZ, Ashby R. Calcium salt urolithiasis. Review of theory for diagnosis and management. Clin Nephrol. 1999; 51:197–208.
111. Šerić V, Babić-Ivančić V, Kuveždić H, Tucak A. Važnost suradnje i interdisciplinarnoga pristupa u rješavanju problema urolitijaze: jučer, danas, sutra. Med Vjesn. 2010; 42(3–4): 19–31.
112. Oguić R, Dimec D, Markić D. Urolitijaza – prevencija, dijagnostika i liječenje. Medicina. 2004; 42(40): 95–102.
113. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project et al. Prevalence of kidney stones in the United States. Eur Urol. 2012; 62: 160.
114. Tiselius HG. Aetiology and investigation of stone disease. Curriculum in Urology. Eur Urol. 1998; 2(1): 1–7.
115. Blašković A. Prilog patogenezi bubrežnih kamenaca. Liječ Vjesn. 1939; 4: 217–225.
116. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. HZZJZ 2016. ISSN 1331–2502.
117. Tucak A, Kalem T, Cvijetić S, Galić J; Prlić D; Zorić I, i sur. The incidence and risk factors of urolithiasis in active working population of the Osijek community: an epidemiological study. Per Biol. 2000; 102(4): 431–435.
118. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, i sur. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2016; 69(3): 468–74.

119. Ctaplicki M, Jakubczyk J, Judycki J, Borkowsky A, Jaskowiak W, Ziemski JM. ESWL in hemophilic patients. Eur Urol. 2000; 38(3): 302–5.
120. Christensen JG, McCullough DL, Cline WA Sr. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in hemophiliac patient. Urology. 1989; 33(5): 424–6.
121. Ranta S, Valta H, Viljakainen H, Makitie O, Makipernaa A. Hypercalciuria and kidney function in children with haemophilia. Haemophilia. 2013; 19(2): 200–205.
122. Ranta S, Viljakainen H, Mäkipernaa A, Mäkitie O. Hypercalciuria in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology. Br J Haemat 2011; 153: 364–71.
123. Rahelić D, Sotošek S, Galić J, et al. Urolitijaza. U: Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2013: 289–330.
124. Auge BK, Maloney ME, Mathias BJ, Pietrow PK, Preminger GM. Metabolic abnormalities associated with calyceal diverticular stones. BJU Int. 2006. 97(5): 1053–1056.
125. Hesse AT, Tiselius HG, Siener R, Hoppe B (Eds). Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd Edn. Basel, S. Krager AG; 2009. ISBN 9783–8055–9149–2.
126. Derrick FC. Renal calculi in association with hyperparathyoridism: a changing entity. J Urol. 1982; 127: 226.
127. Smith RC, Verga M, McCarthy S, Rosenfield AT. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. Am J Roentgenol. 1996; 166:97–101.
128. Nadeem M, Ather MH, Jamshaid A, Zaigham S, Mirza R, Salam B. Rationale use if unenhanced multi-detector CT (CT KUB) in evaluation of suspected renal colic. Int J Surg. 2012; 10(10): 634–637.
129. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Eun-Kyu K, Wu DW. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? Drugs Aging. 2010; 27(10): 775–789.
130. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol. 2014; 192(2): 316–24.
131. Miller NL, Lingerman JE. Management of kidney stones. BMJ. 2007; 334(7591): 468–472.
132. Wen CC, Naknada SY. Treatment selection and outcomes: renal calculi. Urol Clin. North Am 2007; 34(3): 409–19.
133. Galvin DJ, Pearle MS. The contermporary managemet of renal and ureteric calculi. BJU Int. 2006; 98(6): 1283–1288.
134. Hymas ES, Shah O. Percutaneus nephrostolithotomy versus flexible ureteroscopy/

holmium laser lithotripsy: cost and outcome analysis. J Urol. 2009; 182: 1012.
135. Cuellar D, Averch T. Holmium laser percutaneous nephrolithotomy using a unique suction device. J Endourol. 2004; 18: 780.
136. Dogan HS, Guliyev F, Cetinkaya YS, Sofikerim M, Ozden E, Sahin A. Improtance of microbiological evaluation in managemet of infectious complications following percutaneous nephrolithotomy. Int Urol Nephrol. 2007; 39: 737.
137. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. BJU Int. 2013; 111:127–131.
138. Kural AR; Demirkesen O, Alici B, Obek C, Tunc B, Ozkan B. Bilateral percutaneous nephrolithotomy in a patient with hemophilia A disorder. Urol Int. 2007; 78(4): 370–3.
139. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Özsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. World J Urol. 2015; 33(8): 1069–1077.
140. Kallidonis P, Panagopoulos BV, Kyriazis I, Vasilas M, Liatsikos E. Complications of percutaneous nephrolithotomy: Classification, management, and prevention. Curr Opin Urol. 2016; 26: 88–94.
141. Zumrutbas AE, Toktas C, Baser A, Tuncay OL. Percutaneous Nephrolithotomy in Rare Bleeding Disorders: A Case Report and Review of the Literature. J Endourol Case Rep. 2016; 2(1): 198–203.
142. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. Haemophilia. 2010; 16(4): 683–685.
143. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. Haemophilia. 1995; 1(S1): 8–13.
144. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34: 2159–2219.
145. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, i sur. The Science of Obesity Management: An endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018; 39(2): 79–132.
146. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, Obesity and Health Risk. Arch Intern Med. 2000; 160: 898–904.
147. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphyngomanometry. Am J Hypertens. 1992; 5: 207–209.

148. Munter P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, i sur. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(3): 317–335.
149. Jelaković B, Laganović M. Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom – više od tehnike. Liječ Vjesn. 2000; 22: 183–186.
150. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Inviti C, i sur. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27: 1719–1742.
151. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. Am J Med. 1972; 52: 570–583.
152. Flegar-Meštrić Z, Preden- Kereković V, Vrhovski-Hebrang, Šurina D; Nazor A. Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi i seruma zdravih osoba u dobi od 8 do 70 godina. Biochem Med. 2000; 1–2: 1–9.
153. Kolić V, Feher Turković L, Šegulja D, Matišić D. Referentni intervali u laboratorijskoj medicini. JAHS. 2017; 3(1): 107–11.
154. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Ljubas Kelečić D, i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn. 2016; 138: 121–132.
155. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. Haemophilia. 2017; 23(2): 180–181.
156. Brodie SB, Keller MJ, Ewenstein BM, Sax PE. Variation in incidence of indinavir-associated nephrolithiasis among HIV-positive patients. AIDS. 1998; 12(18): 2433–7.
157. Chang CY, Li Ty, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin Sy, i sur. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. Haemophilia. 2017; 23(2): 283–291.
158. Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Berntorp E, Astermark J. Hypertension and cardiovascular diseases in Swedish persons with haemophilia - A longitudinal registry study. Thromb Res. 2019; 181: 106–111.
159. Manthey J, Probst C, Kilian C, Moskalewicz J, Sierosławski J, Karlsson T, i sur. Unrecorded Alcohol Consumption in Seven European Union Countries. Eur Addict Res. 2020; 26(6): 316–325.
160. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. Blood Cells Mol Dis. 2017; 67: 81–85.

161. Witkop ML, Peerlinck K, Luxon BA. Medical co-morbidities of patients with haemophilia: pain, obesity and hepatitis C. Haemophilia. 2016; 22 (Suppl): 47–53.
162. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, i sur. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. Int J Urol. 2017; 24(1): 32–38.
163. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. BMJ (Clinical research ed). 1990; 300(6734): 1234–1236.
164. Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. Clin Nephrol. 2008; 69(3): 149–160.
165. Trullàs JC, Barril G, Cofan F, Moreno A, Cases A, Fernandez-Lucas M, i sur. Prevalenceand clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: resultsof a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. AIDS Res Hum Retroviruses.2008; 24(10): 1229–1235.
166. Porter IE, Palmer WC, Parker AS, Hodge DO, Diehl NN, Haley WE. Prevalence of Nephrolithiasis in Patients with Chronic Liver Disease: A Case-Control Study. J Clin Exp Hepatol. 2018; 8(4): 375–379.
167. Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, i sur. Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/hepatitis C virus co-infection due to contaminated blood products for hemophilia. Hepatol Res. 2019; 49(2): 147–152.

11. ŽIVOTOPIS

Marijo Vodanović rođen je 25. travnja 1981. godine u Makarskoj, gdje je od 1995. do 1999. pohađao opću gimnaziju u Srednjoj školi fra Andrije Kačića Miošića.

Godine 1999. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojemu je diplomirao 2005.

Od 2005. do 2006 odrađivao je liječnički pripravnički staž u KBC-u Zagreb te je početkom 2007. položio državni ispit i stekao licencu za samostalan rad.

Godine 2007. odslužio je civilni vojni rok, a potkraj iste godine započeo je specijalizaciju interne medicine u KBC-u Zagreb, a početkom 2012. godine položio je specijalistički ispit iz interne medicine u KBC Zagreb te stekao titulu specijalista interne medicine.

Od 2013. do 2015. obavljao je subspecijalizaciju iz hematologije u KBC Zagreb i stekao titulu užeg specijalista hematologije potkraj 2015. godine.

Godine 2009. upisao je Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje je odslušao sve kolegije i položio sve ispite.

Aktivno je, kao glavni istraživač vodio dvije kliničke studije te je kao suradnik sudjelovao u ispitivanju na još četiri kliničke studije iz područja nasljednih poremećaja zgrušavanja (hemofilija A i hemofilija B).

Od 2013. sudjeluje u izvedbi nastave na Katedri za hematologiju, transfuziologiju, imunologiju i humanu genetiku Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu kao stručni suradnik na predmetu „Kliničko laboratorijske korelacije", a 2021. pokrenut je postupak za izbor za nastavno zvanje predavača.

Član je više stručnih društava (KroHem, Hrvatsko društvo za hematologiju), a od 2020. tajnik je novoosnovanog Hrvatskog društva za hemostazu i trombozu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ).

Član je zbora „Zagrebački liječnici pjevači".

Autor je više stručnih predavanja, usmenih priopćenja te postera na skupovima i kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu.

Autor je preko 40 stručnih radova, među kojima je i 20 -tak radova indeksiranih u bazi SCOPUS, te 5 radova koji su indeksirani u „Current Contents" – SCI, koje je napisao samostalno ili u koautorstvu.

U trenutku pisanja disertacije oženjen je te je otac dvojice sinova.