

Učestalost i vrsta oštećenja bubrežne funkcije u djece i mlađih odraslih s hemofilijom A i B

Šalek, Zrinko

Doctoral thesis / Disertacija

2025

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:179591>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinko Šalek

**Učestalost i vrsta oštećenja bubrežne
funkcije u djece i mlađih odraslih s
hemofilijom A i B**

DISERTACIJA



Zagreb, 2025.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinko Šalek

**Učestalost i vrsta oštećenja bubrežne
funkcije u djece i mlađih odraslih s
hemofilijom A i B**

DISERTACIJA

Zagreb, 2025.

Disertacija je izrađena u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ernest Bilić i prof. dr. sc. Danko Milošević

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ernestu Biliću na potpori, savjetima i poticanju u radu tijekom diplomskog studija i izrade diplomskog rada te tijekom specijalističkog usavršavanja i u konačnici izrade disertacije. U meni je probudio ljubav prema pedijatrijskoj hematologiji i onkologiji.

Hvala komentoru prof. dr. sc. Danku Miloševiću, na korisnim savjetima, potpori i poticanju mog rada koji bez njega ne bi bio cjelovit.

Hvala svim djelatnicima Zavoda za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju, a posebno djelatnicima Dnevne bolnice.

Hvala kolegama Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti, Zavoda za nuklearnu medicinu i Zavoda za laboratorijsku dijagnostiku na korisnim savjetima i uvijek dobroj suradnji.

Zahvaljujem kolegi dr. sc. Marku Lucijaniću na statističkoj obradi podataka.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na potpori. Hvala majci Silvi na ljubavi, ali i na stručnoj potpori u izradi disertacije. Hvala ocu Zvonku koji bi sigurno bio ponosan na moj uspjeh i hvala mu na svim lijepim trenucima i podršci dok je bio tu. Zbog njega se svaki dan trudim biti bolji čovjek. Hvala sestri Nives te nećakinjama Gabrijeli i Miji koje mi uvijek izmame osmijeh na lice.

Hvala supruzi Nikolini na razumijevanju, bezuvjetnoj ljubavi, pogotovo u teškim trenucima, te što je uvijek tu za mene. Hvala joj i što mi je podarila kćer Laru.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

| | |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD I SVRHA RADA | 1 |
| 1.1. Hemofilija..... | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologija | 1 |
| 1.1.2 Definicija i klasifikacija hemofilije..... | 1 |
| 1.1.3. Dijagnoza hemofilije..... | 3 |
| 1.1.4 Klinička obilježja hemofilije | 4 |
| 1.1.5. Liječenje hemofilije..... | 5 |
| 1.1.6. Komplikacije liječenja hemofilije..... | 11 |
| 1.2. Bubrežne bolesti u hemofiliji..... | 14 |
| 1.2.1. Strukturne anomalije mokraćnog sustava..... | 14 |
| 1.2.2. Hematurija..... | 14 |
| 1.2.3. Nefrolitijaza..... | 15 |
| 1.2.4. Glomerularne lezije i nefrotski sindrom..... | 16 |
| 1.2.5. Opstruktivna uropatija..... | 16 |
| 1.2.6. Bolesti bubrežnih tubula..... | 17 |
| 2. HIPOTEZA..... | 18 |
| 3. CILJEVI RADA..... | 19 |
| 4. ISPITANICI I METODE..... | 20 |
| 4.1. Ispitanici..... | 20 |
| 4.2. Laboratorijske metode dijagnostike bubrežnog oštećenja..... | 21 |
| 4.3. Radiološke metode dijagnostike bubrežnog oštećenja..... | 23 |
| 4.4. Nuklearno medicinske metode dijagnostike bubrežnog oštećenja..... | 24 |
| 4.5. Statistička obrada..... | 25 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5. REZULTATI..... | 26 |
| 5.1. Karakteristike ispitanika..... | 26 |
| 5.2. Morfološko bubrežno oštećenje analizirano ultrazvukom urotrakta..... | 28 |
| 5.3. Oštećenje glomerularne funkcije..... | 35 |
| 5.3.1. Radioizotopni klirens s tehnecij-99m-dietilentriamin pentaocetnom kiselinom..... | 35 |
| 5.3.2. Korigirani klirens kreatinina..... | 42 |
| 5.3.3. Cistatin C..... | 48 |
| 5.4. Poremećaj tubularne funkcije..... | 54 |
| 5.5. Međuodnos pojedinih tipova bubrežnog oštećenja..... | 60 |
| 5.5.1. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi s morfološkim oštećenjem..... | 62 |
| 5.5.2. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi sa sniženim korigiranim klirensom kreatinina..... | 62 |
| 5.5.3. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom u usporedbi s povišenim cistatinom C..... | 63 |
| 5.5.4. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi s poremećajem tubularne funkcije..... | 63 |
| 5.6. Poremećaj eritropoetina u oboljelih od hemofilije..... | 64 |
| 5.7. Poremećaji vitamina D i paratireoidnog hormona u oboljelih od hemofilije..... | 66 |
| 6. RASPRAVA..... | 73 |
| 6.1. Značajke ispitanika..... | 73 |
| 6.2. Morfološko bubrežno oštećenje analizirano ultrazvukom urotrakta..... | 74 |
| 6.3. Oštećenje glomerularne filtracije..... | 75 |
| 6.3.1. Radioizotopni klirens s tehnecij-99m-dietilentriamin pentaocetnom kiselinom..... | 75 |
| 6.3.2. Korigirani klirens kreatinina..... | 76 |
| 6.3.3. Cistatin C..... | 77 |
| 6.4. Procjena tubularne funkcije bubrega..... | 77 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.5. Međuodnos pojedinih tipova bubrežnog oštećenja..... | 78 |
| 6.6. Poremećaj eritropoetina u oboljelih od hemofilije..... | 78 |
| 6.7. Poremećaji vitamina D i paratireoidnog hormona u oboljelih od hemofilije..... | 78 |
| 6.8 Prednosti i nedostaci ovog istraživanja..... | 79 |
| 7. ZAKLJUČAK..... | 80 |
| 8. SAŽETAK..... | 81 |
| 9. SUMMARY..... | 82 |
| 10. LITERATURA..... | 83 |
| 11. ŽIVOTOPIS..... | 92 |
| PRILOZI | |

Popis oznaka i kratica

| | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAV | Adeno-vezani virusi (engl. <i>Adeno-associated virus</i>) |
| AH | Arterijska hipertenzija |
| aPTV | Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme |
| aPCC | Aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. <i>Activated prothrombin complex concentrate</i>) |
| BMI | Indeks tjelesne mase (engl. <i>Body mass index</i>) |
| BU | Bethesda jedinica (engl. <i>Bethesda unit</i>) |
| CMV | Citomegalovirus |
| CT | Kompjuterizirana tomografija |
| DAA | Direktni antivirusni lijekovi (engl. <i>Direct antiviral agents</i>) |
| DB | Desni bubreg |
| DM | Dijabetes melitus |
| DTPA | Dietilentriamin pentaocena kiselina (engl. <i>Diethylenetriamine pentaacetic acid</i>) |
| EBV | Epstein–Barrin virus |
| EDTA | Etilendiamin tetraocena kiselina (engl. <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>) |
| EHL | Produljeno vrijeme eliminacije (engl. <i>Extended half-life</i>) |
| F8 | Gen faktora VIII |
| F9 | Gen faktora IX |

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA | Američka agencija za hranu i lijekove (engl. <i>The United States Food and Drug Administration</i>) |
| FVIII | Faktor zgrušavanja VIII |
| FIX | Faktor zgrušavanja IX |
| GFR | Brzina glomerularne filtracije (engl. <i>Glomerular filtration rate</i>) |
| HAV | Virus hepatitisa A |
| HBV | Virus hepatitisa B |
| HCV | Virus hepatitisa C |
| HDL | Lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High density lipoprotein</i>) |
| HIV | Virus humane imunodeficijencije |
| HIVAN | Nefropatija povezana s HIV-om (engl. <i>HIV-associated nephropathy</i>) |
| HIVICK | Bubrežna bolest imunih kompleksa povezana s HIVom (engl. <i>HIV immune complex kidney disease</i>) |
| HLA | Ljudski leukocitni antigen (engl. <i>Human leukocyte antigen</i>) |
| IKR | Interkvartilni raspon |
| inv 1 | Inverzija introna 1 |
| inv 22 | Inverzija introna 22 |
| ISTH | Internacionalno društvo za trombozu i hemostazu (engl. <i>The International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>) |
| ITI | Indukcija imunološke tolerancije |

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| KKS | Kompletna krvna slika |
| KFZ | Koncentrati faktora zgrušavanja |
| IU | Internacionalna jedinica (engl. <i>International unit</i>) |
| IX:C | Koagulantni dio faktora IX |
| LDL | Lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low density lipoprotein</i>) |
| LB | Lijevi bubreg |
| NSAR | Nesteroidni antireumatici |
| PTH | Paratireoidni hormon |
| PV | Protrombinsko vrijeme |
| PEG | Polietilen glikol (engl. <i>Polyethylene glycol</i>) |
| rFVIIa | Aktivirani rekombinantni faktor VII |
| SHL | Standardno vrijeme eliminacije (engl. <i>Standard half-life</i>) |
| TFPI | Inhibitor puta tkivnog faktora (Engl. <i>Tissue factor pathway inhibitor</i>) |
| SZO | Svjetska zdravstvena organizacija |
| TM | Tjelesna masa |
| TNF α | Faktor tumorske nekroze alfa (engl. <i>Tumor necrosis factor alpha</i>) |
| TV | Tjelesna visina |
| UZV | Ultrazvuk |
| VIII:C | Koagulantni dio faktora VIII |

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Hemofilija

Hemofilija je nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji se podjednako često javlja u svih rasa i u svim etničkim skupinama (1,2). Najčešći oblik bolesti je klasična hemofilija ili hemofilija A, dok je hemofilija B rjeđa. Hemofilija A je djelomičan ili potpun nedostatak koagulacijskog faktora VIII, a hemofilija B faktora IX (3). Te se dvije bolesti klinički ne razlikuju, a manifestiraju se pojavom spontanih krvarenja u velike zglobove, mišiće, intracerebralnim i pojačanim posttraumatskim krvarenjima (3). Nasljeđuju se recesivno, spolno-vezano, pa obolijevaju muškarci, a žene su nositeljice bolesti. U 30 % bolesnika s hemofilijom nema podataka o bolesti unutar obitelji jer se bolest javlja uslijed *de novo* nastale mutacije u genu za faktor VIII ili FIX (4). Hemofilija je prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) rijetka bolest.

1.1.1. Epidemiologija

Incidencija hemofilije A je 1 na 5 000 rođene muške djece, a hemofilije B 1 na 30 000 (3). Prevalencija hemofilije je viša nego što je ranije opisivano. Rezultati meta-analize podataka Registra bolesnika s hemofilijom šest razvijenih država svijeta utvrdili su prevalenciju hemofilije A od 17,1 slučaja svih težina bolesti na 100 000 muškaraca, dok za teški oblik bolesti ona iznosi 6,0. Prevalencija hemofilije B iznosi 3,8, a samo teških oblika bolesti 1,1 slučaj na 100 000 muškaraca. Prevalencija hemofilije A pri rođenju je 24,6 na 100 000 muške djece. Očekivani broj bolesnika na svijetu je 1 125 000, dok teški oblik bolesti ima 418 000 bolesnika (5,6).

1.1.2. Definicija i klasifikacija hemofilije

Hemofilija se definira kao djelomičan ili kompletan manjak faktora zgrušavanja VIII ili IX. Drugi je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi, nakon von Willebrandove bolesti. Uzrok hemofilije A/B su različite mutacije gena *F8* i *F9*, a geni su smješteni na dužem kraku X kromosoma, Xq28 i Xq27 i dovode do snižene aktivnosti u plazmi ili nedostatka FVIII ili FIX. Razlog tome je smanjena količina FVIII/FIX ili sinteza funkcionalno abnormalnog FVIII/IX (7). Manjak jednog od faktora VIII ili IX oslabljuje aktivaciju FX što dovodi do

sniženog stvaranja trombina, nedovoljnog odlaganja fibrina i slabe čvrstoće ugruška (8). Patofiziološko objašnjenje pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom je nedovoljno stvaranje trombina (3).

Na hemofiliju A otpada oko 80-85 % slučajeva bolesti, dok je 15-20 % slučajeva hemofilija B (9).

Klinička klasifikacija hemofilije prema razini rezidualnog faktora FVIII/FIX u plazmi dijeli bolest na tešku, umjerenu i blagu, što je prikazano u tablici 1. Definicija je postavljena od Internacionalnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH*) i nepromijenjena i potvrđena je od Projektne Grupe (10,11). Razina aktivnosti FVIII korelira s kliničkom slikom i tijekom bolesti, težinom i učestalosti krvarenja.

Tablica 1. Klasifikacija hemofilije A i B

| AKTIVNOST FAKTORA VIII/IX | KLASIFIKACIJA | KRVARENJA |
|------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <0,01 IU/ml (<1 % normale) | TEŠKA | Spontana krvarenja u mišiće i zglobove bez jasnog drugog uzroka ili traume od ranog djetinjstva |
| 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 zahvata, spontana krvarenja se ne javljaju |

Normala za razinu faktora VIII:C/IX:C jest 1 IU/ml (100 %), definirana po međunarodnim standardima za plazmatski faktor VIII:C/IX:C SZO (4)

Blagi oblik bolesti imaju bolesnici s razinom FVIII ili FIX više od 5 % normalne razine i nemaju spontanih krvarenja. Krvarenja se javljaju isključivo nakon traume ili operacije. Umjereni oblik bolesti ima razinu FVIII/IX 1 – 5 % i krvarenja se javljaju nakon traume ili operacija, a spontano puno rjeđe nego u teškog oblika bolesti. Teški oblik bolesti ima razinu FVIII/IX nižu od 1 %, a klinički se javljaju spontana i učestala krvarenja u velike zglobove, mišiće, meka tkiva i organe. Bolesnici s hemofilijom unutar obitelji uvijek se manifestiraju istim tipom bolesti i istom težinom (10).

1.1.3. Dijagnoza hemofilije

Dijagnoza hemofilije A ili B postavlja se na temelju kliničke slike i određivanja aktivnosti faktora VIII ili IX iz plazme. Na dijagnozu hemofilije sumnjamo kod patološkog krvarenja u bolesnika ili bliskog člana obitelji, pozitivne obiteljske anamneze i neočekivanog patološkog koagulacijskog nalaza. 50 do 70 % novorođenčadi s dijagnozom hemofilije ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na prisutnu bolest (12).

Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) pobuđuje sumnju na hemofiliju, a protrombinsko vrijeme je normalno. U vrlo blagih oblika bolesti aPTV ne mora biti produžen. Određivanjem aktivnosti FVIII i FIX utvrđuje se tip i težina hemofilije. Bolest je moguće dijagnosticirati vrlo rano u životu, mjereći aktivnost faktora VIII iz krvi pupkovine neposredno nakon poroda jer aktivnost FVIII odgovara onoj u odrasloj dobi (13). Svi faktori ovisni o vitaminu K, uključujući FIX, su fiziološki niske razine u neonatalnom periodu uslijed nezrele sintetske funkcije jetre. Dijagnoza hemofilije B potvrđuje se nakon šestog mjeseca života djeteta jer tada je aktivnost FIX u normalnom rasponu .

Prenatalna dijagnostika hemofilije A ili B moguća je u prvom trimestru trudnoće (11.-12. tjedan gestacije) biopsijom korionskih resica, a utvrđivanjem spola fetusa i na temelju navedenog nalaza odlučuje se o potrebi sekvenciranja gena kako bi utvrdili mutaciju (14,15). Nositeljice hemofilije mogu imati, a i ne moraju, sniženu aktivnost faktora VIII ili IX i često su bez simptoma pojačanog krvarenja.

Genska analiza dokazuje uzročnu mutaciju bolesti u genu *F8* i *F9* i rutinski se izvodi u svih bolesnika s hemofilijom. U žena koje su rizične za nasljedstvo hemofilije također je potrebno odrediti mutaciju. Inverzija introna 22 tip je mutacije gena *F8* koja se detektira u teškom obliku hemofilije i visokog je rizika, oko 40%, za razvoj inhibitora. Velike delecije gena i besmislene mutacije su najrizičnije za razvoj inhibitora dok su mutacije pogrešnog smisla (engl. *missense*) i mutacije pomaka okvira čitanja (engl. *frameshift mutacija*) najnižeg rizika (16). Danas je za dijagnozu hemofilije potrebno dokazati i tip mutacije.

1.1.4. Klinička obilježja hemofilije

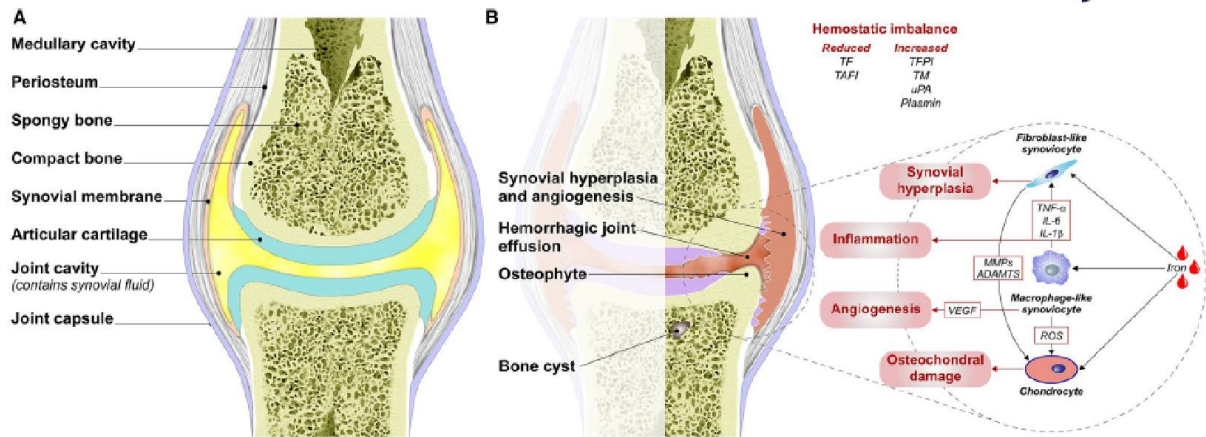
Klinički se hemofilija A i B očituje prekomjernim krvarenjima u različite dijelove tijela. Tipična klinička slika hemofilije su spontana krvarenja ili krvarenja nakon minimalne traume u velike zglobove (17). Krvarenja u velike zglobove čine 75 % lokalizacije te su glavni uzročnik morbiditeta u bolesnika s hemofilijom. Krvarenja u mišiće bez kompresije vitalnih struktura česta su nakon traume ili spontano. Najopasnija su krvarenja u središnji živčani sustav koja su potencijalno fatalna, kao i stanja nakon teških trauma ili operacija (18). Krvarenja u mišić iliopsoas mogu biti vrlo opasna zbog gubitka velike količine krvi, a može se javiti čak i hipovolemijski šok (19). Usprkos navedenom, bolesnik može imati vrlo blage simptome (19). Kod akutnog krvarenja u vrat dolazi od akumulacije krvi u retrofaringealni prostor i gušenja. Nakon površnih ozljeda kože i sluznica ne dolazi do produženog ili pojačanog krvarenja, budući da je primarna hemostaza normalna u bolesnika s hemofilijom (20).

Većina bolesnika s teškim oblikom bolesti imat će svoje prvo krvarenje u prvoj godini života kad dijete počinje puzati i uči hodati (21). Medijan dobi prvog zglobnog krvarenja je 1,8 godina (22). Teški oblik bolesti dijagnosticira se u neonatalnom periodu u 52-68 % slučajeva (23,24). Glava je najčešće mjesto krvarenja u neonatalnom periodu bolesnika s hemofilijom. Intrakranijalno krvarenje čini 27%, dok je 13% krvarenja ekstrakranijalno (25). Tipična krvarenja su u velike sinovijalne zglobove i to koljena, laktove i gležnjeve, koji imaju bogatu sinovijalnu vaskulaturu. Starija djeca, kao i neki odrasli bolesnici, opisuju pojavu aure (toplinu, peckanje i sl.) prije početka krvarenja. Klinička slika akutnog krvarenja u zglob je bol, toplina, oteklina i ograničenost pokreta. Učestala krvarenja u isti zglob uzrokuju razvoj tzv. ciljnoga zgloba koji se definira kao zglob u kojem je bilo tri i više akutnih krvarenja u periodu od šest mjeseci (4).

Učestala krvarenja u zglob izazivaju tzv. hemofilični artritis koji ima tri stadija razvoja: akutni hemartros, kronični sinovitis i degenerativni artritis (17).

Hemofilna artropatija je stanje oštećenja sinovije, hrskavice i subhondralne kosti, a očituje se ukočenošću i deformacijom velikih zglobova, smanjenom pokretljivošću i kroničnom boli. Karakterizira je kronični proliferativni sinovitis i destrukcija hrskavice uslijed čestog sadržaja krvi u zglobnom prostoru. Središnju ulogu ima odlaganje željeza koje potiče apoptozu hondrocita i proliferaciju sinovijalne membrane i upalu (26). Sinovijalna membrana stvara proinflamatorne citokine i proteaze, dok kronična proliferacija upalnih stanica oštećuje hrskavicu i subhondralnu kost. Navedeno je prikazano na slici 1 (27). U najtežim slučajevima

dolazi do ankiloze zglobova i njihove nefunkcionalnosti. Napredovanjem bolesti razvija se teška invalidnost i bitno se smanjuje kvaliteta života bolesnika s hemofilijom (28,29). Iako je sveukupna spoznaja o patofiziologiji hemofilne artropatije značajno napredovala, kao i liječenje, zglobna bolest u hemofiliji se i dalje javlja (30,31).



Slika 1. Slika zdravog zgloba i zgloba bolesnika s hemofilnom artropatijom (Preuzeto od Gualtierotti 2020 (27))

1.1.5. Liječenje hemofilije

Cilj liječenja hemofilije je primjena lijeka, koncentrata faktora koji nedostaje, bilo profilaktički ili epizodno (po potrebi, engl. *on demand*), kako bi se preveniralo ili zaustavilo krvarenje. Krvarenja mogu biti vanjska (krvarenje iz usnice i jezika zbog ugriza, epistaksa) ili unutarnja (u zglob, mišić, intracerebralno krvarenje i drugo). Pravilno liječenje opetovanih krvarenja smanjuje mogućnost razvoja akutnih i kroničnih komplikacija. Primjenom koncentrata faktora zgrušavanja raste koncentracija FVIII ili FIX u krvi i uspostavlja se normalna hemostaza (32). Moderno liječenje značajno je promijenilo kvalitetu života i životni vijek osoba s hemofilijom (33).

Dva su temeljna načina liječenja hemofilije: liječenje po potrebi (epizodno liječenje) i preventivno (profilaktičko) liječenje.

Epizodno liječenje ili liječenje po potrebi primjena je koncentrata faktora zgrušavanja u akutnom krvarenju kako bi se postigla adekvatna aktivnost faktora u krvi i zaustavilo krvarenje. Liječenje mora započeti što prije, svakako unutar dva sata od početka simptoma krvarenja (34).

Doza koncentrata faktora varira o mjestu krvarenja, težini krvarenja, o postojećem oštećenju zgloba i potrebnom vremenu za resorpciju krvarenja kao i o težini bolesti. Doza varira od 10 do 40 IU/kg i provodi se do prestanka krvarenja (35,36). Danas se epizodno liječenje primjenjuje samo za probijajuća krvarenja i ne preporučuje se u vidu dugotrajne, kronične terapije.

Profilaktičko liječenje hemofilije zlatni je standard liječenja hemofilije A i B u djece, adolescenata i odraslih bolesnika s hemofilijom bez inhibitora ili s inhibitorima teškog fenotipa (37). Oblici profilaktičkog liječenja prikazani su u tablici 2. Profilaksa znači prevenciju krvarenja primjenom koncentrata faktora koji nedostaje bolesniku, a koji se primjenjuje u pravilnim vremenskim razmacima i adekvatnoj dozi. Koncentrat faktora primjenjuje se neovisno o krvarenju, po pravilnoj shemi, bez obzira postoji li krvarenje ili ne. Profilaktička doza iznosi 25-40 IU/kg 2-3 puta tjedno, s najnižom dozom koja se prilagođava ovisno o broju probijajućih krvarenja. Idealno profilaktičko liječenje započinje rano, već prije prve godine života, odnosno prije ili nakon prvog krvarenja u zglob do dobi od 3 godine (38). Danas se upotrebljava i farmakokinetički izračun doze profilaktičke terapije (3).

Tablica 2. Oblici profilakse u bolesnika s hemofilijom A i B ovisno o početku primjene

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profilaksa | |
| PRIMARNA PROFILAKSA | Pravilna, kontinuirana profilaksa koja počinje prije drugog krvarenja u zglob i u mlađih od 3 godine, prije pojave zglobne bolesti. |
| SEKUNDARNA PROFILAKSA | Pravilna, kontinuirana profilaksa koja počinje nakon dva ili više krvarenja, ali prije pojave zglobne bolesti, a to je obično oko 3. godine i kasnije. |
| TERCIJARNA PROFILAKSA | Pravilna, kontinuirana profilaksa nakon dokazane zglobne bolesti. Tipično počinje u odrasloj dobi. |
| INTERMITENTNA PROFILAKSA | Primjena nadomjesne terapije u svrhu prevencije krvarenja tijekom kratkog vremenskog perioda. Najčešći je primjer profilaksa za vrijeme i nakon operativnog zahvata. |

Prednost profilaktičkog liječenja je u smanjenju akutnih krvarenja u zglobove, sporijem razvoju hemofilne artropatije, s manje mišićnog krvarenja, manje hospitalizacija bolesnika, manje potreba za operativnim zahvatima i manjim rizikom za intracerebralno krvarenje. Rezultati istraživanja usporedbe profilaktičkog liječenja u odnosu na epizodno liječenje pokazalo je superiornost profilaktičkog liječenja (39). Nedostaci su profilaktičkog liječenja: nepridržavanje primjene koncentrata faktora po shemi (40), česta intravenska primjena lijeka (3x tjedno ili

svaki drugi dan) (41), potreba za venskim portom ili stavljanjem A-V fistule (42). Uvođenjem emicizumaba u kliničku praksu pokazalo se da je supkutana profilaksa sigurna i učinkovita u prevenciji krvarenja u teškoj i umjerenoj hemofiliji A u odraslih i djece s ili bez inhibitora (43).

Akutno krvarenje treba brzo zbrinuti, unutar dva sata od pojave krvarenja, bilo da se radi o krvarenju u bolesnika bez ili s inhibitorima. Kod klinički značajnih krvarenja ili kod životno ugrožavajućih (u glavu, vrat, prsni koš ili gastrointestinalni sustav) liječenje koncentratom faktora započinje se odmah, dok traje dijagnostički postupak (34). Važno je da bolesnici imaju i nose sa sobom identifikacijsku karticu gdje je navedena vrsta i tip poremećaja zgrušavanja, lijek koji primaju i kontakt liječnika.

Brojni su lijekovi za prevenciju i liječenje krvarenja u hemofiliji. Koncentrati faktora zgrušavanja (KFZ) su učinkoviti i sigurni lijekovi u liječenju i prevenciji krvarenja osoba s hemofilijom (44). Dva su glavna tipa KFZ-a — oni standardnog vremena eliminacije (engl. *Standard Half-life* SHL), i to plazmatski virusno inaktivirani, i rekombinantni. Rekombinantni koncentrati faktora su sigurni jer ne prenose virusne zarazne bolesti (45).

Novi oblici rekombinantnih koncentrata faktora zgrušavanja su produženog vremena eliminacije (engl. *Extended Half-life* EHL) tj. traju duže u cirkulaciji nakon infuzije. Produženo djelovanje za FVIII iznosi 1,4 – 1,6 puta (19 sati) duže od standardnog koncentrata FVIII, a za koncentrat FIX produženog djelovanja iznosi 2,4 – 4,8 puta (92 sata) u usporedbi sa standardnim koncentratom FIX (46). Različite su tehnike kojima se produžuje vrijeme eliminacije koncentrata faktora kao npr. konjugacija s polietilen glikolom (PEG) - pegilacija, fuzija s Fc fragmentom IgG1 ili albuminom. Prednosti koncentrata produženog djelovanja su rjeđe venepunkcije i bolja adherencija (47). Svi koncentrati faktora zgrušavanja primjenjuju se intravenski. Lijekovi za liječenje hemofilije sažeto su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. Lijekovi za profilaksu i liječenje hemofilije A i B

| Koncentrat faktora zgrušavanja | HEMOFILIJA A | HEMOFILIJA B |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Standardnog djelovanja (SHL) | Plazmatski i rekombinantni | Plazmatski i rekombinantni |
| Produženog djelovanja (EHL) | Rekombinantni | Rekombinantni |
| Nefaktorski lijek - mimetik FVIII | Emicizumab | - |

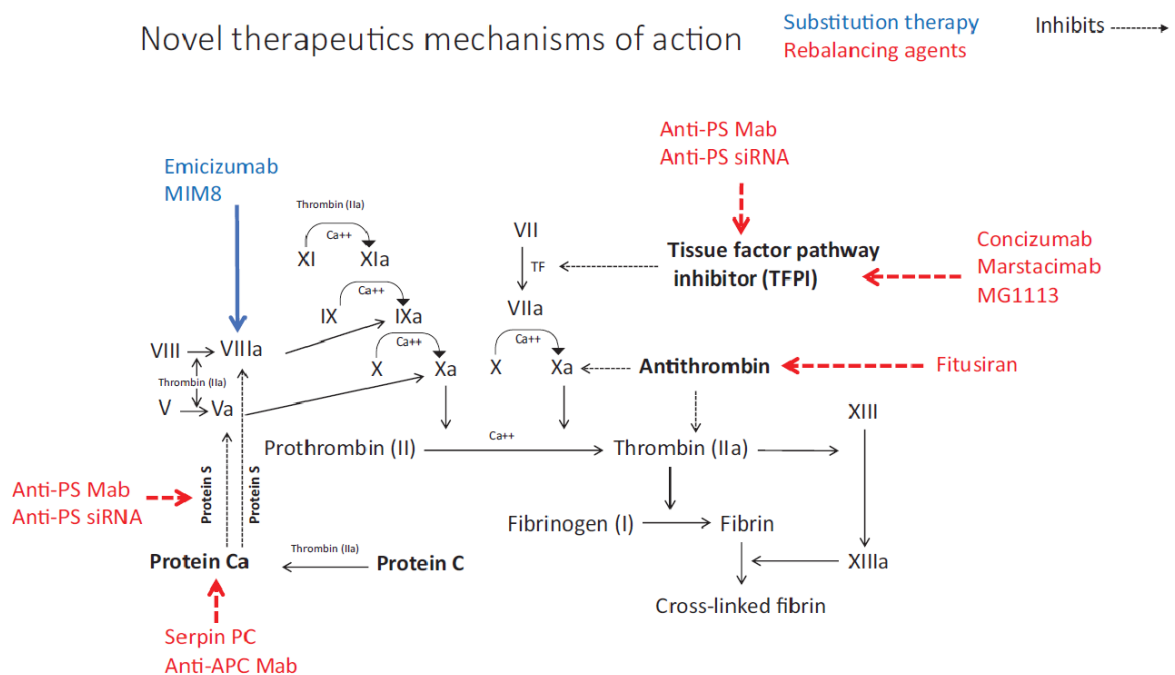
U bolesnika s inhibitorima na FVIII i FIX primjenjuju se standardni lijekovi koji zaobilaze aktivnost FVIII i to su aktivirani rekombinantni faktor VII (rFVIIa) i aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa (aPCC). Oni su indicirani u liječenju i prevenciji akutnog krvarenja (48,49). Primjena aPCC u bolesnika s hemofilijom B i inhibitorima dozvoljena je samo u onih bolesnika bez alergijske reakcije na aPCC i niskog titra inhibitora na FIX (4).

Novi pristup u liječenju hemofilije je primjena nefaktorske terapije. Nefaktorska terapija nadomještava FVIII alternativnim lijekom koji nije FVIII (50). Razlikujemo tri skupine čiji mehanizam djelovanja je detaljno prikazan na slici 2 (prema 50). Mimetici faktora VIII djeluju umjesto nedostatnog faktora i nadomještavaju faktor koji nedostaje, a da sami nisu faktor (supstitucijska terapija). Danas je jedini mimetik u kliničkoj praksi emicizumab, bispecifično monoklonsko protutijelo koje zamjenjuje FVIII. Jedan krak emicizumaba veže FIX/FIXa na fosfolipidnoj membrani imitirajući funkcionalnost kofaktora VIII, a drugi krak na FX. Prednosti u odnosu na koncentrate faktora VIII su supkutana primjena, dugo djelovanje - oko 30 dana (može se primijeniti jednom u 4 tjedna) i ne stvaraju se inhibitori na FVIII (50–53). Indikacija za primjenu emicizumaba je profilaksa krvarenja u bolesnika s teškom i umjerenom hemofilijom A, s i bez inhibitora. Akutna krvarenja se ne liječe emicizumabom. Rezultati pedijatrijskih studija s emicizumabom (HAVEN 2, HAVEN 7) konzistentni su s rezultatima studija u adolescenata i odraslih bolesnika (54,55). Emicizumab se daje u standardnoj dozi i u bolesnika s terminalnom bolesti bubrega (56). Emicizumab je revolucionaran lijek u liječenju teške hemofilije s inhibitorima, no još su uvijek potrebna poboljšanja. U skupinu mimetika nove generacije pripada Mim8 koji je u tijeku kliničkih istraživanja i potentniji od emicizumaba (57,58).

Druga skupina su inhibitori fizioloških antikoagulanasa (59). To je skupina novih nefaktorskih lijekova ili skupina lijekova koji uspostavljaju ravnotežu u hemostazi tako što inhibiraju

fiziološke inhibitore hemostaze i pospješuju hemostazu. U tijeku su kliničkih ispitivanja, a primjenjuju se u hemofiliji A i B. Predstavnici, inhibitora puta tkivnog faktora (TFPI) su concizumab, marstacimab i befovacimab koji snižavaju razinu TFPI u cirkulaciji (60–62). Primjenjuju se supkutano.

U trećoj skupini je fitusiran, siRNA koji suprimira stvaranje antitrombina u jetri, a u tijeku su klinička ispitivanja u prevenciji krvarenja u hemofiliji A/B. Ima dugotrajno djelovanje. SerpinPC je u ranoj fazi 2-3 istraživanja (63).



Slika 2. Mehanizam i mjesto djelovanja u koagulacijskoj kaskadi nefaktorskih lijekova u hemofiliji A. (Preuzeto iz Young 2023 (50))

Genska terapija je novo, učinkovito liječenje hemofilije čiji je cilj omogućiti endogenu sintezu faktora zgrušavanja koji nedostaje u bolesniku (50). Prikladna je metoda za liječenje hemofilije jer bolest uzrokuje defekt u jednom genu i minimalni porast razine aktivnosti FVIII/FIX dovodi do značajnog poboljšanja u fenotipu krvarenja (64).

Princip genske terapije je u primjeni jedne infuzije virusnog vektora, tj. u virus je uklopljen gen za FVIII koji prenosi gen za FVIII, nedostatan faktor u hepatocit bolesnika i jetrene stanice sintetiziraju FVIII (65). Danas se u genskoj terapiji primarno koriste jednolančani adeno-vezani virusni (AAV) vektori koji prenose potreban gen. Rekombinantni adeno-vezani virus (rAAV) sastoji se od AAV kapside okružene DNA sekvencom koju se namjerava prenijeti. Virusni vektor nije patogen i ne može se replicirati bez pomoćnog virusa što ukazuje na sigurnost u postupku transgenskog prijenosa (66). Gen za FVIII zahtijeva skraćenje kako bi se uspješno upakirao unutar AAV vektora (67). Zbog toga se uklanja B domena gena za FVIII.

Virusni vektor je FDA (Američka agencija za hranu i lijekove engl. *The United States Food and Drug Administration*) odobrila za gensku terapiju baziranu na vektorima adenovirusa za odrasle osobe s hemofilijom B koji imaju teška krvarenja. Hemgenix (etranacogene dezaparovec-drlb) odobren je 2022. godine (68). Za sada genska terapija hemofilije B ima bolje rezultate u liječenju hemofilije (bolju duljinu i razinu ekspresije gena). Gen za FIX je značajno manji od onog u hemofiliji A i jednostavniji u odnosu na gen za FVIII. Za hemofiliju A registriran je 2022. godine Roctavian - valoctogene roxaparovec, baziran na vektoru AAV serotipa 5 (69).

1.1.6. Komplikacije liječenja hemofilije

Komplikacije liječenja hemofilije su pojava inhibitora, infekcije koje se prenose krvlju, alergijske reakcije, tromboze i modulacija imunskog sustava. Razvoj inhibitora ili protutijela na faktore zgrušavanja VIII i/ili IX najozbiljnija je komplikacija teškog oblika hemofilije (3). Prisutnost inhibitora u krvi interferira s učinkovitošću liječenja koncentratom faktora VIII ili IX.

Inhibitori na FVIII i FIX su IgG aloprotutijela, svih subklasa IgG, no dominira izotip IgG4 (70). IgG4 čini svega 3% ukupne IgG koncentracije u plazmi, a povezan je s dugotrajnom izloženošću antigenu, dugotrajnom primjenom koncentrata VIII ili IX (71).

Inhibitori na FVIII sastoje se od poliklonske populacije antitijela usmjerenih na antigenska mjesta u domenama A2, A3 i C2. Ta se epitopska mjesta mogu s vremenom mijenjati. Razlikujemo dva tipa inhibitora: tip 1 antitijela kompletno inhibiraju koagulantnu aktivnost što predstavlja kinetiku drugog reda. Antitijela tipa 2 slijede kompleksniju kinetiku i ne mogu kompletno inhibirati FVIII. Tako tip 1 inhibitore opažamo u teškoj hemofiliji A koja razvije jaki anamnestički odgovor i visoki titar antitijela na infuziju FVIII. Inhibitori tipa 2 javljaju se u blagoj i umjerenoj hemofiliji, uglavnom u do tada neliječenih bolesnika (tzv. engl. *previously untreated patients*) i u bolesnika s tranzitornom pojavom inhibitora (72).

Tip 2 inhibitori uzrokuju kožna i tkivna krvarenja, dok tip 1 uzrokuje krvarenja u zglobove i unutarnje organe. Najčešće se javljaju u hemofiliji A oko 20-30 %, dok je učestalost u bolesnika s hemofilijom B znatno niža (1,5 – 3 %). Rizik razvoja inhibitora najveći je tijekom prvih 20 do 100 primijenjenih doza koncentrata i stoga je najčešća pojava u djece (21). Faktori rizika za stvaranje inhibitora su genske etiologije i to rasa (bolesnici afričkog ili latinoameričkog podrijetla), pozitivna obiteljska anamneza na prisutnost inhibitora u obitelji i određene mutacije (inverzija introna 22, insercije i delecije gena) (73). Faktori rizika imunološke prirode su polimorfizmi gena za HLA II, receptora za prepoznavanje epitopa, i polimorfizmi gena za upravljanje imunološkim odgovorom (TNF α , CTLA-4) (73). Najčešće se inhibitori jave u prvih 20 dana primjene koncentrata faktora u neliječenih bolesnika s hemofilijom (16). Osim navedenog, postoje i drugi faktori rizika za razvoj inhibitora: dob početka liječenja, težina bolesti, intenzitet liječenja koncentratom faktora i vrsta koncentrata.

Inhibitori se dokazuju i kvantificiraju laboratorijski Bethesda testom, modificiranim po Nijmegenu (74). Visoki titar inhibitora definira se brojem i iznosi 5 i više Bethesda jedinica

(BU), a niski titar inhibitora je manji od 5 BU. Negativni titar inhibitora je $< 0,6$ BU. Bolesnici s manje od 5 BU dijele se na tzv. visoke *respondere* s brzim anamnestičkim odgovorom na infuziju faktora i one kod kojih nema takve reakcije ili tzv. niske *respondere* (16).

Danas je jedini način uklanjanja inhibitora postupak indukcije imunološke tolerancije (ITI) koji se sastoji od čestih primjena koncentrata faktora (75). Najpoznatija su tri protokola uklanjanja inhibitora. Visokodozni Bonnski protokol sastoji se od primjene koncentrata FVIII u dozi od 100-150 IU/kg svaki dan (76). Niskodozni protokol van Creveld primjenjuje faktor VIII svaki drugi dan u dozi od 25 IU/kg (77). Malmo protokol kombinira primjenu faktora VIII, imunoglobulina, ciklofosfamida i imunoadsorpcije ili plazmafereze. Ovisno o odgovoru bolesnika terapija traje od nekoliko mjeseci do više od godinu dana s uspješnošću od oko 70% (78,79).

Razvoj inhibitora u teškoj hemofiliji B javlja se rjeđe u usporedbi s hemofilijom A (80). Više od 80% bolesnika su visoki *responderi*, dok oni s umjerenim ili blagim oblikom bolesti iznimno rijetko razviju inhibitore. Jedinствена karakteristika inhibitora u hemofiliji B je pojava anafilaktičke reakcije ili nefrotskog sindroma na primjenu plazmatskog ili rekombinantnog koncentrata FIX. U novodijagnosticirane hemofilije B preporučuje se kontrola inhibitora 6 i 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze, a potom jednom godišnje. Intenzivno liječenje koje traje duže od pet dana, a javlja se unutar 4 tjedna od zadnje terapije zahtijeva kontrolu inhibitora (4).

Venske tromboembolije su rijetke u bolesnika s hemofilijom. Najviše je izvještaja o trombozi u hemofiliji B tijekom ranijeg liječenja visokim dozama aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) (81).

Koncentrati faktora zgrušavanja proizvedeni iz ljudske plazme mogu prenijeti viruse hepatitisa A (HAV), B (HBV), C (HCV), virus humane imunodeficijencije (HIV), Epstein-Barrin virus (EBV), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, toksoplazmozu i malariju. Razvojem rekombinantne tehnologije u procesu proizvodnje koncentrata faktora zgrušavanja prekida se mogućnost prijenosa zaraze koncentratima faktora (82). Svi raspoloživi faktori zgrušavanja u Hrvatskoj su sigurni. Liječenjem HCV infekcije prevenira se razvoj ciroze jetre i terminalne faze jetrene bolesti, a uvođenje novih lijekova u liječenju HCV-a, direktnih antivirusnih lijekova (DAA, engl. *direct antiviral agents*) rezultiralo je velikim napretkom u liječenju HCV-a. Standard liječenja HCV danas je kombinirana primjena dvaju ili više direktnih antivirusnih lijekova, često u jednoj tableti, što povećava suradljivost liječenja uz kraće trajanje

liječenja. Učinkovitost je ≥ 90 % u svih genotipova, specijalnih populacija i u bolesnika s koinfekcijom HIV/HCV (83,84).

1.2. Bubrežne bolesti u hemofiliji

Akutne i kronične bubrežne bolesti javljaju se u 2,9 % hospitaliziranih bolesnika s hemofilijom (85). Usporedbom učestalosti bubrežnih bolesti u normalnoj muškoj populaciji i u bolesnika s hemofilijom nalazi se veća pojavnost bubrežnih bolesti u bolesnika s hemofilijom. Također, i smrtnost od bolesti bubrega je 50 puta viša u odraslih bolesnika s hemofilijom u usporedbi s normalnom muškom populacijom (86). Uzročni faktori bubrežne bolesti u hemofiliji su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, starija životna dob, infekcije HIV, HCV, nefrotoksičnost lijekova i opetovana krvarenja u bubreg.

1.2.1. Strukturne anomalije mokraćnog sustava

Anomalije mokraćnog sustava su česte, prisutne u 10 % populacije i 30 % svih kongenitalnih anomalija. U više od dvije trećine pridružene su im anomalije drugih organskih sustava. Anomalija bubrega, jednostrana ageneza nađe se u 1:1 000, a obostrana u 1:4 000 živorođene djece. Obostrana ageneza bubrega nespojiva je sa životom, dok kod jednostrane dolazi do kompenzatorne hipertrofije. Ostale anomalije bubrega su hipoplazija, koja je uobičajeno obostrana, displazija bubrega, koja je poremećaj razvoja bubrega s abnormalnom diferencijacijom parenhima. Najčešća anomalija je potkovasti bubreg gdje su bubrezi spojeni donjim polovima u obliku potkove(87). Različite abnormalnosti mokraćnog sustava opisane su u hemofiliji kao npr. nefromegalija (88,89).

1.2.2. Hematurija

Spontana, asimptomatska hematurija iz gornjeg ili donjeg dijela urinarnog trakta česta je u bolesnika s hemofilijom. Nakon krvarenja u zglobove najčešća je manifestacija krvarenja u bolesnika s hemofilijom. Prevalencija asimptomatske hematurije u općoj pedijatrijskoj populaciji iznosi 3-4 % dok u djece s hemofilijom iznosi oko 45 % (90). Uvođenjem profilaktične kućne terapije smanjila se učestalost makrohaturije, dok se kod bolesnika s blagim oblikom bolesti pojavljuje iznimno.

Hematurija nastaje spontano, bez traume, kratko traje i spontano prestaje. Bezbolna je, osim kod pojave intraureteralnih ugrušaka kada se javljaju kolike. Do krvarenja može dovesti napor, trauma ili uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR). Gubitak krvi nije velik i ne javlja se anemija osim iznimno. Bolesnici s teškim oblikom bolesti mogu imati recidivirajuće hematurije od ranog djetinjstva, pa se s vremenom mogu razviti i bubrežne komplikacije. Prentice i sur. pratili su 35 bolesnika s hemofilijom 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) (91). Otprilike 36 – 38 % bolesnika s akutnom hematurijom ima patološki nalaz intravenske urografije (91). Najviše patoloških nalaza imali su bolesnici s teškim oblikom bolesti. Small i sur. su u istih 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 (92). 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 hematurije bila je visoka (67 %), a kod bolesnika koji su intenzivnije liječeni koncentratima faktora VIII i IX oko 40 % (91). Recidivne hematurije ne ostavljaju dugotrajnijih posljedica na bubrege bolesnika s hemofilijom (93). Dvije teorije pokušavaju objasniti nastanak hematurije u ovih bolesnika. Prvoj je u središtu 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 (94). Druga pretpostavlja da je hematurija posljedica oštećenja bubrega imunskim mehanizmom. Odlaganje imunih kompleksa na glomerularnoj membrani oštećuje glomerularna klupka i uzrokuje eritrocituriju odnosno hematuriju (93). Primjena koncentrata faktora različite pročišćenosti predstavlja antigeni podražaj koji dovodi do stvaranja protutijela i imunih kompleksa.

1.2.3. Nefrolitijaza

Javlja se tijekom života u 5 do 10 % populacije, češće u mediteranskom području. Najčešće se radi o kalcijским kamencima, zatim struvitnim (15 %), uratnim (8 %), dok je zastupljenost cistinških kamenaca otprilike 3 % (95).

Učestalost urolitijaze iznosi otprilike 120 – 140/100 000 stanovnika godišnje (96,97). Zastupljenost kamenaca veća je kod muškaraca nego kod žena. Na pojavnost urolitijaze utječu genetski, nutritivni i ekološki čimbenici. Učestalost pojave bubrežnih kamenaca podjednaka je za oba bubrega, a kod 40 % bolesnika prisutni su kamenci u oba bubrega. U pedijatrijskoj dobi učestalost urolitijaze je rijetka u mlađih od 5 godina. U djece se najčešće javlja između 9. i 14. godine (98).

Prevalencija urolitijaze različita je u pojedinim dijelovima Hrvatske i kreće se od 0,19 % (Hrvatsko zagorje) do 4,1 % u primorskim krajevima (99). Nefrolitijaza može biti i asimptomatska. U retrospektivnoj studiji pokazano je da bolesnici s hemoofilijom mnogo češće imaju hematuriju i urolitijazu nego opća populacija u Indiji (100). 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 (100). Rezultati istraživanja Vodanovića i sur. pokazali su učestalost urolitijaze u bolesnika s hemofilijom od 10,9 % dok je u općoj muškoj populaciji 5,95 % (101).

1.2.4. Glomerularne lezije i nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom opisan je u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima liječenim ITI-om (102). Isti se postupak, ITI, rabi u liječenju bolesnika s hemofilijom A, no nema objavljenog slučaja s komplikacijom nefrotskog sindroma nakon liječenja ITI. Do sada nema jasnog objašnjenja uzroka pojave nefrotskog sindroma u bolesnika s hemofilijom B koji se podvrgavaju eradikaciji inhibitora postupkom ITI, za razliku od bolesnika s hemofilijom A. Postoje samo hipoteze koje bi mogle objasniti navedenu razliku. Faktor IX ima molekularnu masu 55,000 i prisutan je i u intravaskularnom odjeljku i ekstravaskularno dok je FVIII cirkulirajući kompleks velike molekularne mase vezan s von Willebrandovim faktorom i prisutan samo intravaskularno. Također, bolesnici s hemofilijom B koji se podvrgavaju ITI-u rutinski su izloženi mnogo većim količinama egzogenih proteina nego bolesnici s hemofilijom A. Zaključno, postoje razlike u količini imunoloških kompleksa proizvedenih u bolesnika s hemofilijom A i B koji su podvrgnuti ITI režimima i njihovoj distribuciji u tkivima. (103). Tijekom primjene koncentrata FIX te osobe mogu razviti anafilaktičku reakciju. Najosjetljiviji na tu pojavu su bolesnici s velikim delecijama gena *F9* (104,105).

Bolest bubrega česta je komplikacija infekcije HIV-om, osobito ako bolesnici razviju AIDS. Nefrotski sindrom vezan uz HIV ima različite moguće uzročne mehanizme: kao nefropatija vezana uz HIV (HIVAN), IgA nefropatija i (HIVICK) (106). Opisani su različiti oblici glomerularnih oštećenja u bolesnika s HIV infekcijom. To su klasična fokalna segmentalna glomeruloskleroza, IgA nefropatija, postinfektivni glomerulonefritis, glomerulonefritisi vezani uz hepatitis B i C, membranska nefropatija. (107). Urolitijaza može biti povezana s primjenom inhibitora proteaza poput indinavira (108).

Pojavnost sekundarnog membranoznog glomerulonefritisa vezano uz infekcije HCV-om i HIV-om u bolesnika s hemofilijom je visoka i u nekim kohortama dostiže učestalost do 95 %. Objavljen je klinički slučaj bolesnika s hemofilijom i HIV/HCV infekcijom koji je razvio membranozni glomerulonefritis negativan na PLA2R antitijela i koji je uspješno liječen rituksimabom kao i onih pozitivnih na PLA2R (109).

Kronične bolesti bubrega posljedica su starenja i gubitka bubrežne mase te smanjenog protoka kroz bubrege 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 (110).

1.2.5. Opstruktivna uropatija

Najčešći poremećaj mokraćnog sustava utvrđen u serijama bolesnika s hemofilijom je opstruktivna uropatija, a najčešći uzrok je hematoma, smješten intrarenalno, unutar pelvisa ili distalnije u ureteru (85). Važna je rana dijagnostika retroperitonealnog krvarenja kao mogućeg uzroka akutnih ili kroničnih bubrežnih promjena. Organizacija retroperitonealnog hematoma s posljedičnom fibrozom može dovesti do hidronefroze (92,111).

1.2.6. Bolesti bubrežnih tubula

Tubulointersticijske bolesti čine raznovrsnu skupinu poremećaja koje zahvaćaju bubrežne tubule i potporne strukture (112). Lijekovi su vodeći uzrok akutnog intersticijskog nefritisa, no može se pojaviti u sklopu sistemskih infekcija (leptospira, legionela i streptokokne bakterijske infekcije) te u kombinaciji s uveitisom. Teški oblik kronične tubulointersticijske fibroze predstavlja primjerice endemska nefropatija, zatim dugotrajno liječenje litijem i metabolički uzroci (hiperkalcemija, oksaloza, hipokalijemija). Monoklonski imunoglobulini povezani su s velikim brojem renalnih manifestacija, a najčešća je nefropatija s cilindrima u sklopu multiplog mijeloma. Genetski poremećaj uslijed mutacija gena *PKD1* i *PKD2* je autosomno dominantna policistična bolest bubrega. Renalna tubularna acidoza je skupina entiteta tubularne funkcije, a zajednička je značajka prisutnost metaboličke acidoze bez anionskog zjapa (engl. *gap*) (112).

Malo je literaturnih podataka o bolesti bubrežnih tubula u bolesnika s hemofilijom. Autori Zheng i sur. u svom su radu opisali seriju od osam bolesnika s hemofilijom i terminalnom bolesti bubrega (113). Uzroci bubrežnog zatajenja i indikacija za dijalizom bila je u 50% dijabetička nefropatija, u dva bolesnika postrenalna opstrukcija i u jednog bolesnika akutna tubularna nekroza uslijed hipovolemije i kardiogenog šoka (113).

2. HIPOTEZA

U bolesnika s hemofilijom postoji oštećenje bubrega koje je značajnije ukoliko je stupanj hemofilije teži i ukoliko bolest duže traje.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost oštećenja bubrega u djece i mlađih odraslih koji boluju od hemofilije A/B laboratorijskim metodama, ultrazvučnim te metodama nuklearno medicinske dijagnostike.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi učestalost bubrežnog oštećenja i ispitati povezanost bubrežnog oštećenja s težinom bolesti (srednji ili teški stupanj)
2. Utvrditi učestalost bubrežnog oštećenja i ispitati povezanost bubrežnog oštećenja s dužinom trajanja bolesti
3. Utvrditi učestalost bubrežnog oštećenja i ispitati povezanost bubrežnog oštećenja s prisutnošću inhibitora na FVIII/IX, te podacima o eventualnim akutnim krvarenjima
4. Utvrditi postoji li razlika u oštećenju bubrega između oboljelih od hemofilije A i B
5. Utvrditi postoji li razlika u oštećenju bubrega po dobnim skupinama (<10 g., 10-20 g., 20-30 g.)
6. Ispitati postoje li metabolički poremećaji u izlučivanju natrija, kalija, omjera natrija/kalija, kalcija, fosfata, magnezija, vitamina D, PTH, djece s hemofilijom, te utvrditi eventualne razlike među skupinama bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 73 ispitanika oboljelih od hemofilije A i B umjerenog i teškog stupnja, koji se liječe u KBC Zagreb, u Centru za hemofiliju Zavoda za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju i Zavoda za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti. Riječ je o presječnom istraživanju. Od navedenih 73 ispitanika bilo je 34 maloljetnika i 39 mladih odraslih muškaraca. Svim ispitanicima ili njihovim roditeljima odnosno zakonskim skrbnicima detaljno je predstavljeno i objašnjeno istraživanje te im je omogućeno da postave pitanja vezana uz istraživanje i na njih dobiju odgovore. Svi ispitanici ili njihovi roditelji odnosno zakonski skrbnici imali su pravo prihvatiti ili odbiti sudjelovanje u istraživanju te odluka o sudjelovanju u istraživanju ni na koji način nije utjecala na liječenje navedenih ispitanika. Nakon što su pristali sudjelovati u istraživanju, potpisali su informirani pristanak. U radu su poštivana sva etička načela anonimnosti ispitanika i povjerljivosti podataka. Istraživanje je provedeno u suglasnosti s Etičkim povjerenstvom KBC-a Zagreb te Etičkim povjerenstvom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Uključni kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su hemofilija A ili B srednje teškog ili teškog stupnja te dob od 1 do 32 godine.

Nakon potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje u ispitivanju svakom ispitaniku uzeta je detaljna osobna i obiteljska anamneza s naglaskom na postojanje bubrežne bolesti u obitelji. Također je ispitano i uzimanje terapije za hemofiliju – koncentradi faktora zgrušavanja za liječenje i profilaksu bolesti. Svakom ispitaniku učinjen je klinički pregled i uzete su njegove antropometrijske mjere (tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (BMI engl. *Body mass index*) kao i procjena stanja lokomotornog sustava. Indeks tjelesne mase izračunat je po formuli $TM (kg) / TV^2 (m^2)$.

Po uzimanju anamneze, izvršenim mjerenjima i kliničkom pregledu rađena je laboratorijska analiza.

4.2. Laboratorijske metode dijagnostike bubrežnog oštećenja

Svim ispitanicima učinjena je uobičajena laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS), prošireni koagulogram (PV, aPTV, fibrinogen, uz određivanje koncentracije FVIII i FIX u serumu, te protutijela na FVIII i FIX), te dodatna biokemijska obrada – ureja i kreatinin u serumu, lipidogram (ukupni kolesterol, HDL; LDL i trigliceridi), vrijednosti elektrolita (natrij, kalij, kalcij, fosfati, magnezij), eritropoetin, vitamin D, PTH. Uz navedeno učinjena je biokemijska analiza porcije urina i prikupljenog 24-satnog urina. U 24-satnom urinu određen je kreatinin, klirens kreatinina, proteinurija, kalciurija, natriurija, kaliurija, magnezurija s ciljem procjene tubularne funkcije bubrega.

Izvađena je venska krv u odgovarajuće epruvete za hematološke, biokemijske i koagulacijske analize. Ispitanici su na kontrolu donijeli prikupljeni uzorak 24-satnog urina te je uzet dodatan uzorak urina po dolasku. Na hematološkom analizatoru Sysmex XN-1000 učinjena je kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom. Na uređaju Siemens BCS-XP učinjena je analiza koagulograma (fibrinogen, protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)) te je određena aktivnost FVIII/FIX. Biokemijska analiza učinjena je na uređaju Roche Cobas C501.

Prema ciljevima istraživanja određene su i koncentracije vitamina D u serumu (25-hidroksikolekalciferol) ECLIA testom na uređaju Roche Cobas C501. Koncentracija paratireoidnog hormona (PTH) određivana je CMIA (kemoluminiscencija) metodom na Alinity Abbott® analizatoru.

Kao osnovni pokazatelj oštećenja funkcije bubrega uzeta je vrijednost serumskog kreatinina te korigirani klirens kreatinina (114). Uz navedeno učinjen je biomarker cistatin C za procjenu funkcije bubrega. Cistatin C ima svoju prednost u primjeni ispred kreatinina posebice u skupini starijih bolesnika i djece s malom mišićnom masom i ranim stadijem bubrežne bolesti gdje se kreatinin nije pokazao toliko osjetljivim (115).

Dobivene vrijednosti izmjerene kod ispitanika uspoređivane su s referentnim vrijednostima laboratorija Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb. Dobivene vrijednosti izvan referentnog intervala za spol i dob laboratorija Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb smatraju se patološkim.

Brzina glomerularne filtracije najbolja je metoda procjene bubrežne funkcije. Ona se rutinski ne mjeri već se u djece izračunava na temelju tri formule (115,116). Prva, osnovna formula po Schwartzu temeljena je na vrijednosti kreatinina (eGFR 1), druga je temeljena na cistatinu C (eGFR 2), a treća na cistatinu C i kreatininu (eGFR 3). Autor istraživanja ispitao je na 36 djece s

umjerenom i teškom hemofilijom A i B brzinu glomerularne filtracije. Na temelju dobivenih rezultata predloženo je implementirati metode procjene GFR u rutinsko praćenje bolesnika s hemofilijom i to Schwartzovu jednadžbu koja ne zahtijeva više varijabli za bolesnike bez hematurije i bubrežne bolesti. Za bolesnike s hematurijom, ili drugim simptomima bubrežne bolesti, predloženo je korištenje kreatinin-cistatin C bazirane jednadžbe (117). Kod odraslih ispitanika korištena je formula prema CKD-EPI koja se smatra preporučenom metodom za procjenu glomerularne filtracije u odraslih.

Kod ispitanika nepoznatog virološkog serostatusa učinjena je serologija na HIV, HBV i HCV.

4.3. Radiološke metode dijagnostike bubrežnog oštećenja

Svim ispitanicima uključenima u istraživanje učinjen je UZV bubrega i mokraćnog sustava. Bubrezi su zbog svog položaja, arhitekture i ograničenog spektra bolesti idealni organi za UZV analizu. Prednost navedene pretrage je sigurnost za bolesnika, bez ionizirajućeg zračenja, dostupnost i jednostavnost pretrage, prenosivost aparata i pregled uz bolesničku postelju te sve niža cijena samih uređaja (118). Prilikom pretrage bolesnik je u ležećem položaju te se bubrezi gledaju u longitudinalnoj i transverzalnoj ravnini postavljanjem sonde na bok bolesnika. Kod veće djece i odraslih rabi se zakrivljena UZV sonda dok se za ostatak pedijatrijske populacije preporučuje koristiti ravnu UZV sondu (119). Jedan od ključnih parametara koji se procjenjuju su veličina i oblik bubrega. U longitudinalnoj ravnini bubreg je uobičajeno ovalnog oblika poput graha i dužine 10 – 12 cm u odraslih osoba s varijacijama ovisno o visini i dobi. U djece su dostupni nomogrami za veličinu bubrega (118,119). Osim navedenog procjenjuje se debljina korteksa od baze medularne piramide do ruba bubrega i uobičajeno iznosi 7 – 10 mm, a ako medula nije jasno vidljiva procjenjuje se debljina parenhima koja je uobičajeno 15 – 20 mm (118,119). UZV pregled korisna je dijagnostička metoda u brojnim bubrežnim bolestima uz nužnu korelaciju s kliničkim nalazom (118). UZV-om bubrega mogu se vizualizirati ciste te razlučiti radi li se o jednostavnim cistama koje su benignog karaktera i ne zahtijevaju daljnju obradu ili složenim cistama nepravilne strukture i zadebljanjem zida, sa septama, a koje UZV-om pokazuju unutarnji odjek. Potonje zahtijevaju daljnju obradu inicijalno UZV kolor dopplerom i/ili kompjuteriziranom tomografijom (CT) (118,119).

UZV-om možemo vidjeti i solidne tvorbe bubrega, koje mogu biti maligne promjene ili imaju potencijal maligne alteracije, ali ova dijagnostička metoda nije metoda izbora za procjenu bubrežne tvorbe i u tom slučaju prednost dajemo CT-u (119). Jedan od glavnih indikacija za prikaz mokraćnog sustava UZV-om je evaluacija odvodnih mokraćnih puteva i bubrega s pitanjem povećanja, opstrukcije, hidronefroze i urolitijaze. Konačno, UZV-om u djece možemo otkriti eventualno postojanje kongenitalne anomalije bubrega ili mokraćnog sustava na jednostavan, neinvazivan, bezbolan i neškodljiv način (120). Pod kontrolom UZV mogu se provoditi i manje ili više invazivni nefrološki/urološki postupci te prikazati vaskularne strukture, ali navedeno nadilazi okvire ovog istraživanja (118). Patološkim nalazom UZV bubrega okarakterizirali smo svaki onaj koji odstupa od urednog nalaza.

4.4. Nuklearno medicinske metode dijagnostike bubrežnog oštećenja

Nuklearno medicinska metoda korištena u našem istraživanju je dinamička scintigrafija bubrega. Navedena metoda temelji se na serijskim snimkama mokraćnog sustava nakon intravenskog iniciranja glomerularnog radiofarmaka primjerice tehnećij-99m-dietilentriamin pentaocetna kiselina (engl. *technetium-99m-diethylenetriamine pentaacetic acid* ^{99m}Tc -DTPA) ili krom-51-etilendiamin tetraocetna kiselina (engl. *chromium-51-ethylenediamine tetraacetic acid* ^{51}Cr -EDTA Acid). U našem istraživanju korišten je radiofarmak ^{99m}Tc -DTPA. Jedna od mogućih indikacija za primjenu ove pretrage, primijenjena i u našem istraživanju, je procjena glomerularne filtracije (GFR) u bolesnika sa sumnjom na oštećenje bubrega, a čije su vrijednosti serumskog kreatinina unutar referentnih vrijednosti. Kontraindikacije za navedenu pretragu su preosjetljivost na radiofarmak i trudnoća (121,122). Bolesnici za dobivanje relevantnih rezultata moraju biti adekvatno hidrirani i to barem 250 – 500 mL tekućine jedan sat prije iniciranja radiofarmaka. Ne preporučuje se hrana bogata proteinima prije ispitivanja. Bolesnicima su postavljena dva venska puta – jedan za iniciranje radiofarmaka, a drugi za uzimanje uzoraka za analizu. Bitno je naglasiti da se radiofarmak primjenjuje isključivo intravenski i svaka eventualna ekstravazacija dat će nevjerodostojne rezultate. Po primjeni radiofarmaka zabilježeno je točno vrijeme iniciranja te je uzimanje uzoraka krvi provedeno 2 sata i 4 sata nakon iniciranja radiofarmaka. Po završetku snimanja i prikupljanju uzoraka za analizu uspoređuju se vrijednosti iniciranog radiofarmaka te potom analizira ostatna vrijednost nakon 2 i 4 sata po iniciranju. Dobivene vrijednosti unose se u tablicu te matematičkim izračunom dobivamo procijenjenu GFR izraženu u ml/min/1,73 m² kao ukupnu vrijednost te za svaki bubreg pojedinačno. Uz navedeno provode se snimanja te se konstruiraju tzv. renogramske krivulje koje pokazuju eliminaciju aktivnosti radiofarmaka iz kanalnog sustava bubrega (123,124).

Uredan nalaz DTPA definirali smo kao svaki čija je renogramska krivulja u granici normale. Promijenjen je svaki onaj čija renogramska krivulja pokazuje depresiju sekretornog segmenta i nešto sporiju eliminaciju radiofarmaka. Patološki je nalaz okarakteriziran kao onaj kojemu renogramska krivulja pokazuje zakašnjenje sekretornog maksimuma i (srednje) teške smetnje u eliminaciji aktivnosti.

4.5. Statistička obrada

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija, te su uspoređene između dvije grupe ispitanika koristeći *t*-test. Ne-normalno distribuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) te su uspoređene između dvije grupe koristeći Mann-Whitney U test. Pri usporedbi ne-normalno distribuiranih varijabli između više od dvije grupe ispitanika korišten je Kruskal-Wallisov test, a normalno distribuiranih varijabli jednosmjerna analiza varijance uz naknadni test po Conoveru. Za testiranje korelacije između numeričkih varijabli korištena je Spearmanova rank korelacija te je korelacija izražena Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho.

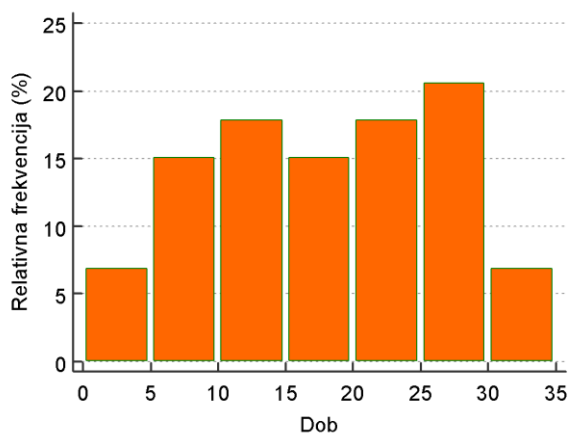
Kategorijske varijable su prikazane kao omjeri i postoci, a uspoređene su između grupa koristeći χ^2 (hi-kvadrat) test. Za multivarijantnu analizu prediktivne vrijednosti pojedinih varijabli za procjenu prisustva bubrežnog oštećenja korištena je logistička regresija „*backwards*“ metodom, analizirane su univarijatno statistički značajne varijable uz sljedeće postavke: uključene varijable ako je $p < 0,1$. Međusobna komparacija udjela ispitanika definiranih kao bubrežno oštećenje različitim dijagnostičkim metodama učinjena je McNemarovim testom. Diskriminatorna svojstva pojedinih testova u odnosu na zlatni standard bubrežnog oštećenja analizirana su analizom ROC krivulje.

P vrijednosti $< 0,05$ smatrane su statistički značajnima, sve analize rađene su u statističkom programu MedCalc [*MedCalc Statistical Software version 19,2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)*].

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitanika

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 73 muškaraca, 34/73 (46,6 %) djece i 39/73 (63,4 %) odraslih. Medijan dobi bio je 18 godina, (IKR 12 - 25). Distribucija bolesnika prema dobi prikazana je na Slici 3.



Slika 3. Distribucija ispitanika prema dobi

Većina bolesnika, 55/73 (75,3 %), imala je hemofiliju A, a 18/73 (24,7 %) bolesnika imalo je hemofiliju B. Karakteristike ispitanika stratificirane prema tipu hemofilije prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Karakteristike ispitanika stratificirane prema tipu hemofilije

| | Svi ispitanici | Hemofilija A | Hemofilija B | p vrijednost |
|------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 73 | 55 | 18 | - |
| Dob | 18 (12 - 25) | 19 (12 - 26) | 18 (11 - 22) | 0,219 |
| Djeca | 34/73 (46,6 %) | 26/55 (47,3 %) | 8/18 (44,4 %) | 0,835 |
| Odrasli | 39/73 (53,4 %) | 29/55 (52,7 %) | 10/18 (55,6 %) | |
| Kategorije dobi | | | | 0,789 |
| <10 godina | 16/73 (21,9 %) | 12/55 (21,8 %) | 4/18 (22,2 %) | |
| 10-20 godina | 24/73 (32,9 %) | 12/55 (21,8 %) | 4/18 (22,2 %) | |
| ≥20 godina | 33/73 (45,2 %) | 26/55 (47,3 %) | 7/18 (38,9 %) | |
| Težina bolesti | | | | 0,981 |
| Gradus I | 65/73 (89 %) | 49/55 (89,1 %) | 16/18 (88,9 %) | |
| Gradus II i III | 8/73 (11 %) | 6/55 (10,9 %) | 2/18 (11,1 %) | |
| Tjelesna masa (kg) | 66 (37 - 80) | 64,5 (37,8 - 77,5) | 68 (36 - 82) | 0,666 |
| Tjelesna visina (cm) | 170 (146,3 - 180) | 169,8 (146,8 - 180,6) | 176 (146 - 179,8) | 0,968 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 20,7 (17,3 - 25,9) | 20,5 (17,5 - 24,3) | 21,5 (15,9 - 26,1) | 0,728 |
| PV | 0,93 ±0,15 | 0,99 ±0,11 | 0,79 ±0,13 | <0,001 * |
| APTV (sekunda) | 48,3 ±8,7 | 48 ±8,8 | 49,4 ±8,5 | 0,565 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,8 (2,5 - 3,5) | 2,8 (2,5 - 3,1) | 2,9 (2,5 - 3,7) | 0,474 |
| FVIII (kIU/L) | 0,06 (0,03 - 0,22) | 0,04 (0,03 - 0,09) | 0,95 (0,88 - 1,06) | <0,001 ' |
| FIX (kIU/L) | 0,62 (0,04 - 0,77) | 0,75 (0,65 - 0,82) | 0,04 (0,01 - 0,07) | <0,001 ' |
| Način liječenja | | | | 0,405 |
| Profilaktičko liječ. | 55/71 (77,5 %) | 41/53 (77,4 %) | 14/18 (77,8 %) | |
| <i>On-demand</i> liječenje | 16/71 (22,5 %) | 12/53 (22,6 %) | 4/18 (22,2 %) | |
| Terapija | | | | <0,001 + |
| Plazmatski | 21/73 (28,8 %) | 10/55 (18,2 %) | 11/18 (61,1 %) | <0,001 + |
| Rekombinantni | 45/73 (61,6 %) | 41/55 (74,5 %) | 4/18 (22,2 %) | <0,001 + |
| Rekom. produž. djel. | 2/73 (2,7 %) | 2/55 (3,6 %) | 0/18 (0 %) | 0,412 |
| Ostalo | 5/73 (6,8 %) | 2/55 (3,6 %) | 3/18 (16,7 %) | 0,057 |
| Prisustvo inhibitora | | | | 0,036 + |
| Da | 7/73 (9,6 %) | 3/55 (5,5 %) | 4/18 (22,2 %) | |
| Ne | 66/73 (90,4 %) | 52/55 (94,5 %) | 14/18 (77,8 %) | |

* Korišten je t-test za nezavisne uzorke

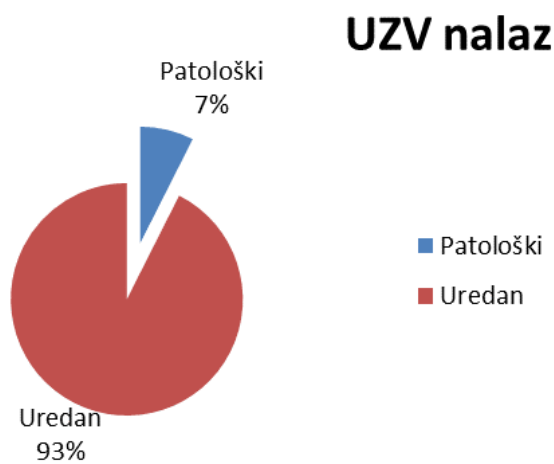
' Korišten je Mann-Whitney U test

+ Korišten je χ^2 (hi-kvadrat) test

5.2. Morfološko bubrežno oštećenje analizirano ultrazvukom urotrakta

Većina bolesnika [62/67 (92,5 %)] imala je uredan nalaz, dok je patološki nalaz UZV urotrakta bio je prisutan u 5/67 (7,5 %) bolesnika, ilustrirano na Slici 4.

Patološkim nalazom okarakterizirali smo svaki onaj koji odstupa od urednog nalaza. Patologija nađena u navedenih 5 bolesnika je: nefrolitijaza, proširenje kanalnog sustava lijevo, urolitijaza lijevo, vaskularna malformacija lijevog bubrega i ciste parenhima oba bubrega (autosomno dominantna policistična bolest bubrega).



Slika 4. Udio bolesnika s patološkim nalazom UZV urotrakta

Odnos morfološkog oštećenja bubrega i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na prisustvo morfološkog oštećenja bubrega

| | Patološki nalaz UZV bubrega | Uredan nalaz UZV bubrega | P vrijednost |
|------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 5 | 62 | - |
| Dob | 14 (14 - 18) | 18 (11 - 25) | 0,334 |
| Djeca | 3/5 (60 %) | 30/62 (48,4 %) | 0,617 |
| Odrasli | 2/5 (40 %) | 32/62 (51,6 %) | |
| Kategorije dobi | | | 0,060 |
| <10 godina | 1/5 (20 %) | 14/62 (22,6 %) | |
| 10-20 godina | 4/5 (80 %) | 19/62 (30,6 %) | |
| ≥20 godina | 0/5 (0 %) | 29/62 (46,8 %) | |
| Hemofilija A | 2/5 (40 %) | 48/62 (77,4 %) | 0,064 |
| Hemofilija B | 3/5 (60 %) | 14/62 (22,6 %) | |
| Težina bolesti | | | 0,482 |
| Gradus I | 4/5 (80 %) | 55/62 (88,7 %) | |
| Gradus II i III | 1/5 (20 %) | 7/62 (11,3 %) | |
| Tjelesna masa (kg) | 52 (50 - 60) | 66,6 (36,3 - 79,8) | 0,616 |
| Tjelesna visina (cm) | 167 (167 - 175,5) | 170,5 (146,3 - 181,9) | 0,793 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 18,7 (18,5 - 19,8) | 20,9 (16,8 - 25,5) | 0,676 |
| PV | 0,79 ±0,1 | 0,95 ±0,15 | 0,025 * |
| APTV (sekunda) | 53,6 ±10 | 47,7 ±8,7 | 0,152 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,8 (2,5 - 3,1) | 2,8 (2,5 - 3,6) | 0,940 |
| FVIII (kIU/L) | 0,45 (0,03 - 0,92) | 0,06 (0,03 - 0,21) | 0,737 |
| FIX (kIU/L) | 0,03 (0,03 - 0,78) | 0,62 (0,05 - 0,77) | 0,414 |
| Način liječenja | | | 0,894 |
| Profilaktičko liječenje | 4/5 (80 %) | 48/62 (77,4 %) | |
| <i>On-demand</i> liječenje | 1/5 (20 %) | 14/62 (22,6 %) | |
| Terapija | | | 0,035 ⁺ |
| Plazmatski | 1/5 (20 %) | 18/62 (29 %) | 0,666 |
| Rekombinantni | 2/5 (40 %) | 39/62 (62,9 %) | 0,312 |
| Rekomb. produž. djel. | 0/5 (0 %) | 2/62 (3,2 %) | 0,683 |
| Ostalo | 2/5 (40 %) | 3/62 (4,8 %) | 0,004 ⁺ |
| Prisustvo inhibitora | | | 0,012 ⁺ |
| Da | 2/5 (40 %) | 4/62 (6,5 %) | |
| Ne | 3/5 (60 %) | 58/62 (93,5 %) | |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 130,2 (130 - 152,3) | 130,1 (110,7 - 143,8) | 0,501 |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 59,8 (57,2 - 72,6) | 64,1 (55,8 - 71,7) | 0,941 |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 75,5 (72,8 - 82,2) | 64,9 (53,2 - 71,8) | 0,081 |

| | Patološki nalaz UZV bubrega | Uredan nalaz UZV bubrega | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m ²) | 129,3 ±34,6 | 118,7 ±20,7 | 0,377 |
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 83,8 ±11,7 | 81,8 ±10,8 | 0,735 |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 110 ±19,9 | 102,1 ±11,4 | 0,240 |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 61 (61 - 61) | 61 (61 - 98,4) | 0,547 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,83 (0,8 - 0,87) | 0,84 (0,8 - 0,93) | 0,676 |
| Eritropoetin (IU/L) | 12 (7 - 12) | 9 (6 - 11) | 0,335 |
| Vitamin D (nmol/L) | 46 (45 - 71) | 59 (38,3 - 80,5) | 0,747 |
| PTH (pmol/L) | 2,7 (1,6 - 6,1) | 3,2 (1,2 - 5,3) | 0,808 |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,3 (3,8 - 4,4) | 4,3 (3,8 - 5) | 0,659 |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 52 (39 - 72) | 64 (41,3 - 76) | 0,417 |
| K (S) (mmol/L) | 4,1 ±0,2 | 4,2 ±0,3 | 0,499 |
| Na (S) (mmol/L) | 141 (140 - 141) | 140 (139 - 141) | 0,503 |
| Cl (S) (mmol/L) | 100,5 ±2,7 | 101,7 ±2 | 0,273 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0,1 | 2,4 ±0,1 | 0,548 |
| P (S) (mmol/L) | 1,4 ±0,3 | 1,3 ±0,3 | 0,416 |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,8 ±0,1 | 0,9 ±0,1 | 0,504 |
| TP (S) (g/L) | 75 (75 - 75) | 73 (70,8 - 76) | 0,792 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 8,6 (7,3 - 13,2) | 9,3 (6,3 - 17,8) | 0,809 |
| K (24 U) (mmol/dU) | 45,6 ±22,5 | 45,2 ±22,1 | 0,971 |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 96 (81 - 141) | 141 (89 - 184) | 0,332 |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 2,7 (2,3 - 4,6) | 3 (1,8 - 4,5) | 0,851 |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 4,7 ±2 | 4,2 ±2 | 0,595 |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,08 (0,08 - 0,17) | 0,1 (0,7 - 0,14) | 0,851 |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 117 (115 - 147) | 131 (80 - 151) | 0,852 |
| KK korig. (ml/min) | 130 (126 - 151) | 151 (114 - 151) | 0,759 |
| DTPA klirens promijenjen | 3/4 (75 %) | 25/59 (42,4 %) | 0,204 |
| DTPA klirens uredan | 1/4 (25 %) | 34/59 (57,6 %) | |
| KK korig. snižen | 0/5 (0 %) | 4/57 (7 %) | 0,540 |
| KK korig. uredan | 5/5 (100 %) | 53/57 (93 %) | |
| Cistatin C povišen | 1/5 (20 %) | 11/62 (17,7 %) | 0,899 |
| Cistatin C uredan | 4/5 (80 %) | 51/62 (82,3 %) | |
| Tubularno oštećenje | 1/5 (20 %) | 23/59 (39 %) | 0,400 |
| Bez tubularnog oštećenja | 4/5 (80 %) | 36/59 (61 %) | |

* Korišten je t-test za nezavisne uzorke

+ Korišten je χ^2 (hi-kvadrat) test

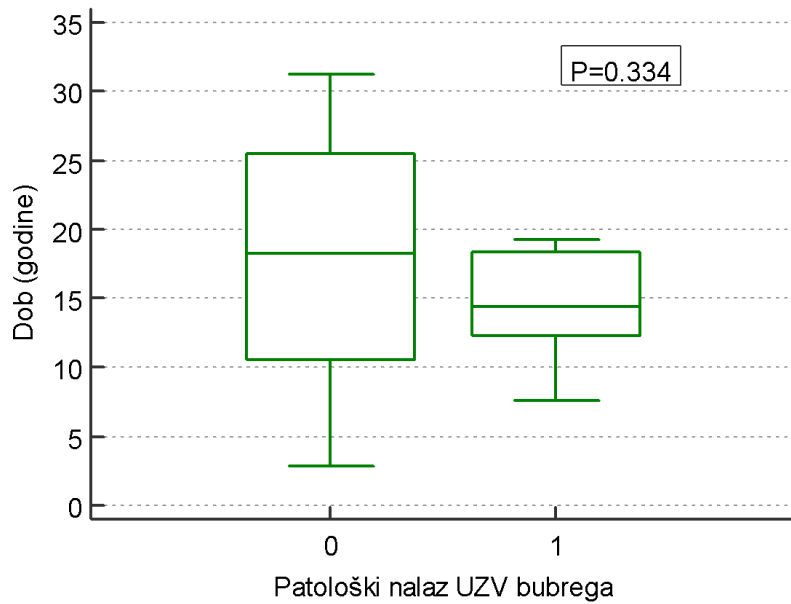
Morfološko bubrežno oštećenje nije bilo statistički značajno povezano s duljinom trajanja bolesti (medijan dobi 14 vs 18 godina za bolesnike s i bez morfološkog bubrežnog oštećenja; $p=0,334$; Slika 5). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti morfološkog oštećenja bubrega između djece i odraslih [morfološko oštećenje u 3/33 (9,1 %) djece i 2/34 (5,9 %) odraslih; $p=0,617$], niti između različitih dobnih kategorija [morfološko oštećenje u 1/15 (6,7 %) bolesnika mlađih od 10 godina vs 4/23 (17,4 %) 10-20 godina vs 0/29 (0 %) starijih od 20 godina; $p=0,060$; Slika 6].

Morfološko bubrežno oštećenje nije bilo statistički značajno povezano s tipom hemofilije, iako je bila prisutna nešto veća učestalost morfološkog oštećenja među bolesnicima s hemofilijom B [oštećenje prisutno u 2/50 (4 %) bolesnika s hemofilijom A i u 3/17 (17,6 %) bolesnika s hemofilijom B; $p=0,064$; Slika 7]. Morfološko bubrežno oštećenje nije bilo povezano s gradusom bolesti (morfološko oštećenje prisutno u 4/59 (6,8 %) bolesnika s gradusom I i 1/8 (12,5 %) bolesnika s gradusom II ili III bolesti; $p=0,563$; Slika 8], niti s načinom liječenja [morfološko oštećenje u 4/52 (7,7 %) bolesnika liječenih profilaktički i 1/15 (6,7 %) bolesnika liječenih *on-demand*; $p = 0,894$].

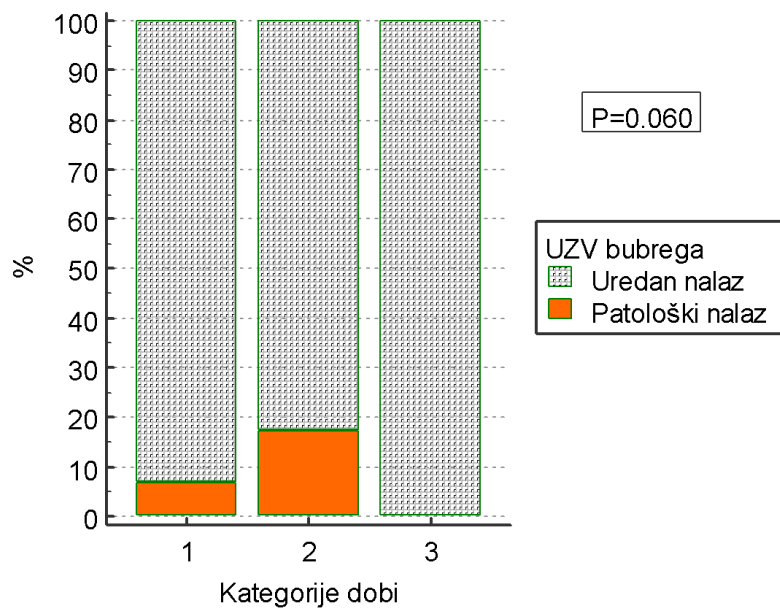
Morfološko oštećenje bubrega bilo je statistički značajno povezano s prisutnošću inhibitora FVIII/IX [oštećenje prisutno u 3/61 (4,9 %) bolesnika bez i 2/6 (33,3 %) bolesnika s inhibitorima; $p=0,012$; Slika 9].

Bila je prisutna statistički značajna povezanost morfološkog oštećenja s tipom terapije [morfološko oštećenje prisutno u 1/19 (5,3 %) bolesnika na plazmatskim faktorima, 2/41 (4,4 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima, 0/2 (0 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja i u 2/5 (40 %) bolesnika na „ostaloj“ terapiji; $p=0,035$; Slika 10].

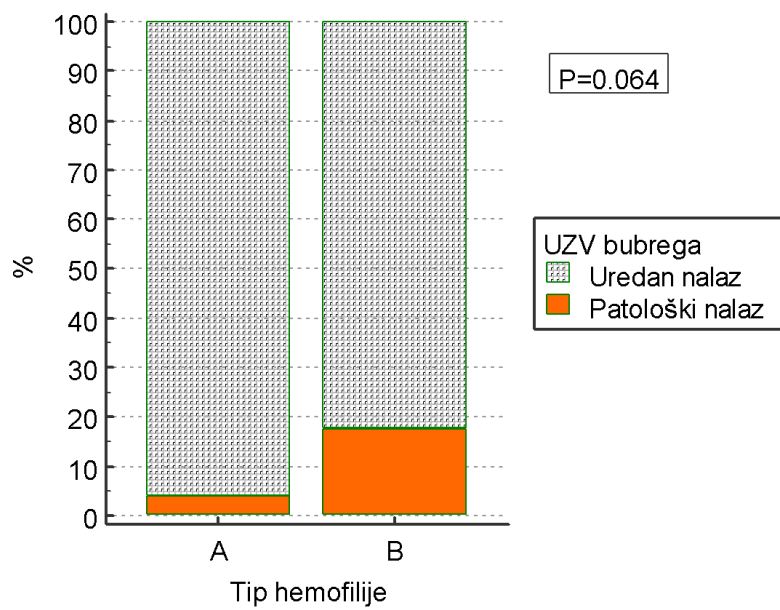
Također je bila prisutna statistički značajna povezanost morfološkog oštećenja bubrega i nižih vrijednosti PV ($0,79 \pm 0,1$ vs $0,95 \pm 0,15$ u bolesnika s i bez morfološkog oštećenja bubrega; $p=0,025$).



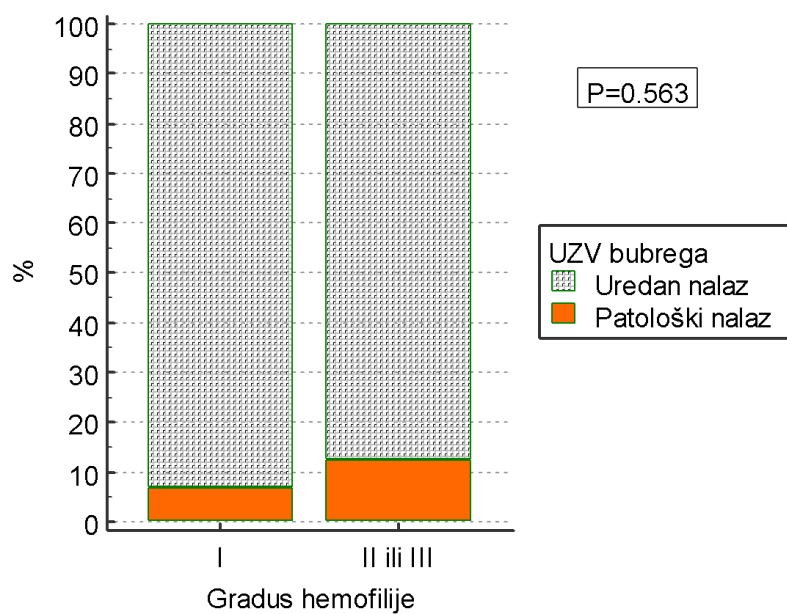
Slika 5. Duljina trajanja bolesti (dob) u odnosu na prisustvo morfološkog oštećenja bubrega



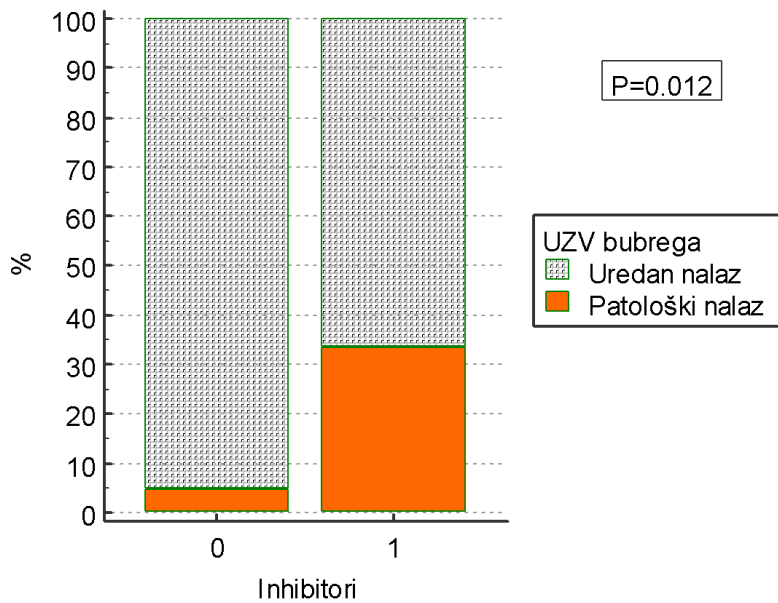
Slika 6. Morfološko oštećenje bubrega u odnosu na kategorije dobi (1 – mlađi od 10 godina; 2 – 10-20 godina; 3 – stariji od 20 godina)



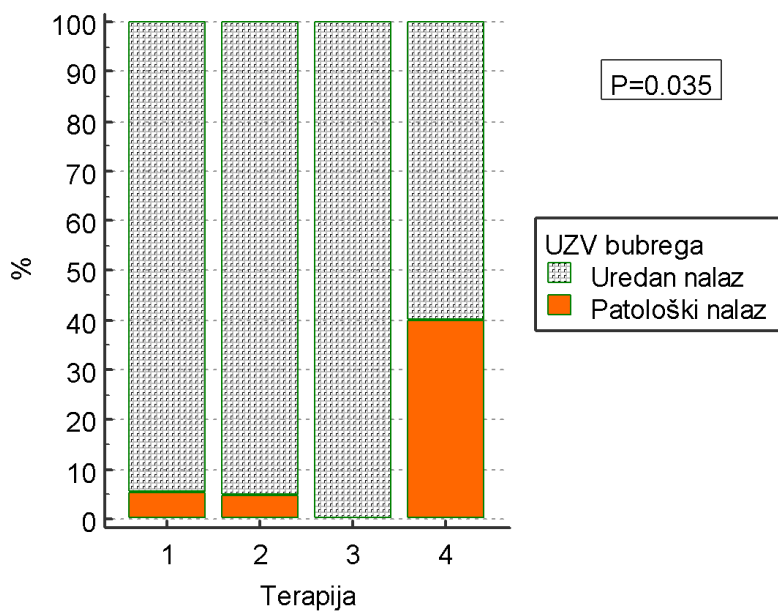
Slika 7. Morfološko oštećenja bubrega u odnosu na tip hemofilije



Slika 8. Morfološko oštećenje bubrega u odnosu na gradus bolesti



Slika 9. Morfološko oštećenje bubrega u bolesnika u odnosu na prisustvo inhibitora

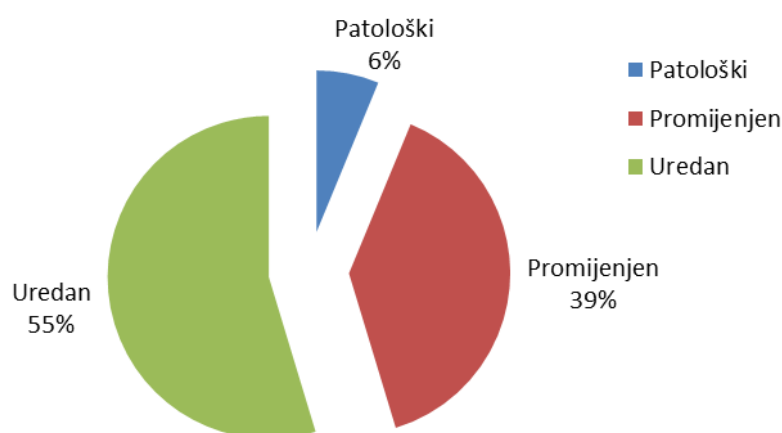


Slika 10. Morfološko oštećenje bubrega u odnosu na tip terapije (1 – plazmatski faktori; 2 – rekombinantni faktori; 3 – rekombinantni faktori s produženim djelovanjem; 4 – ostalo)

5.3. Oštećenje glomerularne funkcije

5.3.1. Radioizotopni klirens s tehnecij-99m-dietilentriamin pentaocetnom kiselinom

Medijan vrijednosti radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA bio je $130,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, (IKR 115,5 - 143,8), aritmetička sredina $133,1 \pm 33,9$. Medijan vrijednosti za lijevi bubreg bio je $63,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IKR 55,8 - 71,7), a za desni bubreg $65,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IKR 53,9 - 73,9). Uredan nalaz radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA bio je prisutan u 35/64 (54,7 %) bolesnika, promijenjen nalaz bio je prisutan u 25/64 (39,1 %) bolesnika, a patološki nalaz u 4/64 (6,3 %), ilustrirano na Slici 11.



Slika 11. Udjeli bolesnika s urednim, promijenjenim i patološkim nalazom radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA

Odnos radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na nalaz radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA

| | Patološki ili promijenjen nalaz ^{99m}Tc-DTPA | Uredan nalaz ^{99m}Tc-DTPA | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 29 | 35 | - |
| Dob | 20 (14 - 24) | 15 (10 - 26) | 0,004 " |
| Djeca Odrasli | 11/29 (37,9 %) 18/29 (62,1 %) | 19/35 (54,3 %) 16/35 (45,7 %) | 0,192 ' |
| Kategorije dobi <10 godina 10-20 godina ≥20 godina | 4/29 (13,8 %) 11/29 (37,9 %) 14/29 (48,3 %) | 8/35 (22,9 %) 13/35 (37,1 %) 14/35 (40 %) | 0,623 ' |
| Hemofilija A Hemofilija B | 20/29 (69 %) 9/29 (31 %) | 28/35 (80 %) 7/35 (20 %) | 0,310 |
| Težina bolesti Gradus I Gradus II i III | 24/29 (82,8 %) 5/29 (17,2 %) | 32/35 (91,4 %) 3/35 (8,6 %) | 0,451 |
| Tjelesna masa (kg) | 68 (50 - 82) | 66 (36,5 - 76) | 0,045 " |
| Tjelesna visina (cm) | 176,5 (166 - 184,5) | 167 (146,5 - 178) | 0,048 ' 0,002 " |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 20,6 (17,9 - 25,9) | 21,5 (17,4 - 25,2) | 0,824 |
| PV | 0,92 ±0,16 | 0,95 ±0,13 | 0,398 |
| APTV (sekunda) | 47,9 ±10,1 | 49 ±8,1 | 0,648 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,9 (2,6 - 3,6) | 2,7 (2,5 - 3) | 0,220 |
| FVIII (kIU/L) | 0,07 (0,03 - 0,41) | 0,05 (0,03 - 0,11) | 0,270 |
| FIX (kIU/L) | 0,09 (0,03 - 0,77) | 0,67 (0,08 - 0,76) | 0,502 |
| Način liječenja Profilaktičko liječenje <i>On-demand</i> liječenje | 23/29 (79,3 %) 6/29 (20,7 %) | 27/35 (77,1 %) 8/35 (22,9 %) | 0,835 |
| Terapija Plazmatski Rekombinantni Rekomb. produž. djel. Ostalo | 9/29 (31 %) 16/29 (55,2 %) 1/29 (3,4 %) 3/29 (10,3 %) | 10/35 (28,6 %) 23/35 (65,7 %) 0/35 (0 %) 2/35 (5,7 %) | 0,580 |
| Prisustvo inhibitora Da Ne | 4/29 (13,8 %) 25/29 (86,2 %) | 2/35 (5,7 %) 33/35 (94,3 %) | 0,397 |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 122,2 (109,2 - 133,6) | 138,4 (124,9 - 172,8) | 0,006 ' |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 59,8 (51,6 - 68,2) | 69,7 (57,2 - 85,4) | 0,027 ' |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 57,6 (51,4 - 67) | 68,2 (58,6 - 81,9) | 0,008 ' |
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m²) | 113,1 ±25,6 | 123,1 ±20,6 | 0,225 |

| | Patološki ili promijenjen nalaz 99mTc-DTPA | Uredan nalaz 99mTc-DTPA | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 79,8 ±9 | 83,6 ±10,7 | 0,299 |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 99,4 ±13,3 | 105,6 ±11,3 | 0,037 " |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 61 (61 - 69,7) | 61 (61 - 114) | 0,506 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,86 (0,82 - 0,92) | 0,84 (0,77 - 0,93) | 0,002 " |
| Eritropoetin (IU/L) | 9,5 (7 - 11,3) | 7,5 (6 - 11,8) | 0,313 |
| Vitamin D (nmol/L) | 47 (33 - 70) | 65 (43,5 - 92,5) | 0,035 ' 0,034 " |
| PTH (pmol/L) | 3,8 (2,4 - 6,2) | 3 (1,3 - 5,2) | 0,235 |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,7 (4 - 5,2) | 4,1 (3,5 - 4,8) | 0,047 ' " |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 71 (57 - 75) | 52 (41 - 76) | 0,136 " |
| K (S) (mmol/L) | 4,2 ±0,3 | 4,2 ±0,3 | 0,998 |
| Na (S) (mmol/L) | 140 (140 - 141) | 140 (139 - 141) | 0,234 |
| Cl (S) (mmol/L) | 102 (100,5 - 102,5) | 101,5 (101 - 102) | 0,886 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0,1 | 2,4 ±0,1 | 0,471 |
| P (S) (mmol/L) | 1,2 ±0,2 | 1,3 ±0,3 | 0,470 " |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,9 ±0,1 | 0,9 ±0,1 | 0,616 |
| TP (S) (g/L) | 74,4 ±3,9 | 71,9 ±6,8 | 0,196 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 13,3 (7,3 - 18,1) | 8,1 (5,3 - 15,6) | 0,176 |
| K (24 U) (mmol/dU) | 51 ±23,7 | 43,9 ±21,6 | 0,228 |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 152 (116 - 207) | 129,5 (65,8 - 178,5) | 0,099 |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 3,8 (2,7 - 4,7) | 2,3 (1,2 - 3,9) | 0,014 ' " |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 4,6 ±1,6 | 4,1 ±2,3 | 0,329 |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,1 (0,07 - 0,15) | 0,11 (0,07 - 0,14) | 0,960 |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 138 (106 - 151) | 129 (79,5 - 151) | 0,503 |
| KK korig. (ml/min) | 145,5 (115,5 - 151) | 151 (116 - 151) | 0,397 " |
| Morfološko oštećenje | 3/28 (10,7 %) | 1/35 (2,9 %) | 0,315 |
| Bez morfološkog oštećenja | 25/28 (89,3 %) | 34/35 (97,1 %) | |
| KK korig. snižen | 2/27 (7,4 %) | 2/32 (6,3 %) | 0,860 |
| KK korig. uredan | 25/27 (92,6 %) | 30/32 (93,8 %) | |
| Cistatin C povišen | 5/29 (17,2 %) | 6/35 (17,1 %) | 0,992 |
| Cistatin C uredan | 24/29 (82,8 %) | 29/35 (82,9 %) | |
| Tubularno oštećenje | 10/29 (34,5 %) | 10/32 (31,3 %) | 0,788 |
| Bez tubularnog oštećenja | 19/29 (65,5 %) | 22/32 (68,8 %) | |

' Korišten je Mann-Whitney U test

" Korištena je Spearmanova rank korelacija

DTPA iGF kao kontinuirana varijabla statistički je značajno negativno korelirao s duljinom trajanja bolesti (Rho= -0,37; p=0,004; Slika 12), odnosno stariji bolesnici imali su niži DTPA iGF. U skladu s time bila je prisutna statistički značajna razlika u vrijednostima DTPA iGF između djece i odraslih (medijan 138,4 vs 119,8 za djecu vs odrasle; p<0,001; Slika 13), te između tri analizirane dobne skupine (medijan 139,2 vs 134,7 vs 116,9 za mlađe od 10 godina vs 10-20 godina vs starije od 20 godina; p=0,003).

Učestalost promijenjenog/patološkog nalaza radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA nije bila statistički značajno različita u odnosu na dob (medijan dobi 20 vs 15 godina za bolesnike s promijenjenim/patološkim vs urednim DTPA nalazom; p=0,504), status djeteta/odrasli (patološki/promijenjen DTPA nalaz u 11/30 (36,7 %) djece i 18/34 (52,9 %) odraslih) ili na dobne kategorije (patološki/promijenjen DTPA nalaz u 4/12 (33,3 %) bolesnika mlađih od 10 godina vs 11/24 (45,8 %) 10-20 godina vs 14/28 (50 %) starijih od 20 godina; p=0,623), iako je bio prisutan isti trend promjene u odnosu na dob kao i kod analize DTPA iGF kao kontinuirane varijable.

DTPA iGF kao kontinuirana varijabla nije bio statistički značajno povezan s tipom hemofilije (medijan 131,2 vs 128,1 u bolesnika s hemofilijom A vs B; p=0,559), kao ni s gradusom bolesti (medijan 129,3 vs 135,3 u bolesnika s gradusom I vs gradus II ili III; p=0,770). Sukladno tome i udio bolesnika s patološkim/promijenjenim nalazom radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA nije se značajno razlikovao u bolesnika s različitim tipom hemofilije (patološki/promijenjen DTPA nalaz u 20/48 (41,7 %) bolesnika s hemofilijom A i 9/16 (56,2 %) bolesnika s hemofilijom B; p=0,310), kao ni u bolesnika s različitim gradusom bolesti (patološki/promijenjen DTPA nalaz u 24/56 (42,9 %) bolesnika s gradusom I i 5/8 (62,5 %) bolesnika s gradusom II ili III; p=0,451).

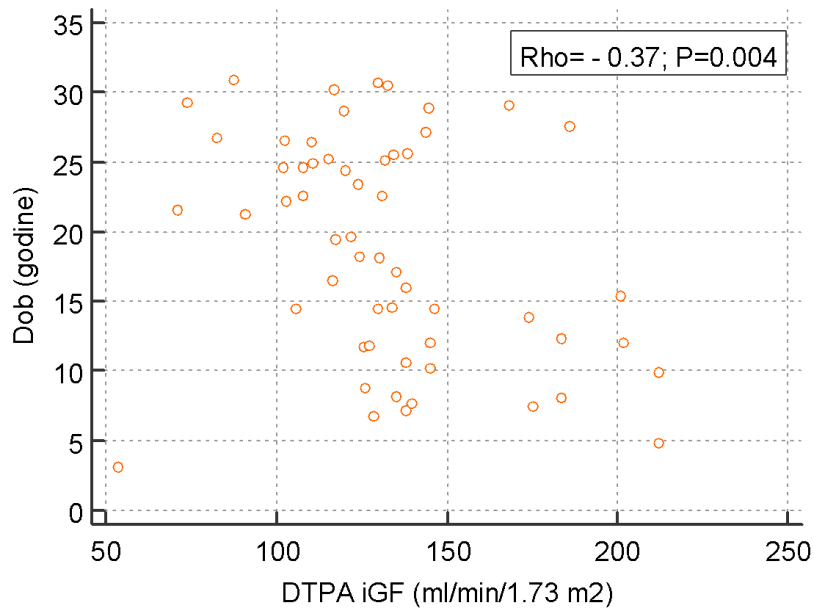
DTPA iGF kao kontinuirana varijabla nije bio statistički značajno povezan s prisustvom inhibitora (medijan 130,1 vs 130 za bolesnika s i bez inhibitora; p=0,526), načinom liječenja (medijan 130,2 vs 128,8 za bolesnike liječene profilaktički i *on-demand*; p=0,643), kao ni s tipom terapije (medijan 130,2 vs 131,2 vs 87,8 vs 128,8 za bolesnika na plazmatskim faktorima vs na rekombinantnim faktorima vs na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja vs na „ostaloj“ terapiji; p=0,508). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u udjelu bolesnika s patološkim/promijenjenim DTPA nalazom u odnosu na prisustvo inhibitora (patološki/promijenjen DTPA nalaz prisutan u 25/58 (43,1 %) bolesnika bez i 4/6 (66,7 %) bolesnika s inhibitorima; p=0,397), način liječenja (patološki/promijenjen DTPA nalaz u 23/50 (46 %) bolesnika liječenih profilaktički i 6/14 (42,9 %) bolesnika liječenih *on-demand*; p=0,835) kao ni u odnosu na tip terapije (uredan DTPA nalaz u 9/19 (47,4 %) bolesnika na

plazmatskim faktorima, 16/39 (41 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima, 1/1 (100 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja i u 3/5 (60 %) bolesnika na „ostaloj“ terapiji; $p=0,580$).

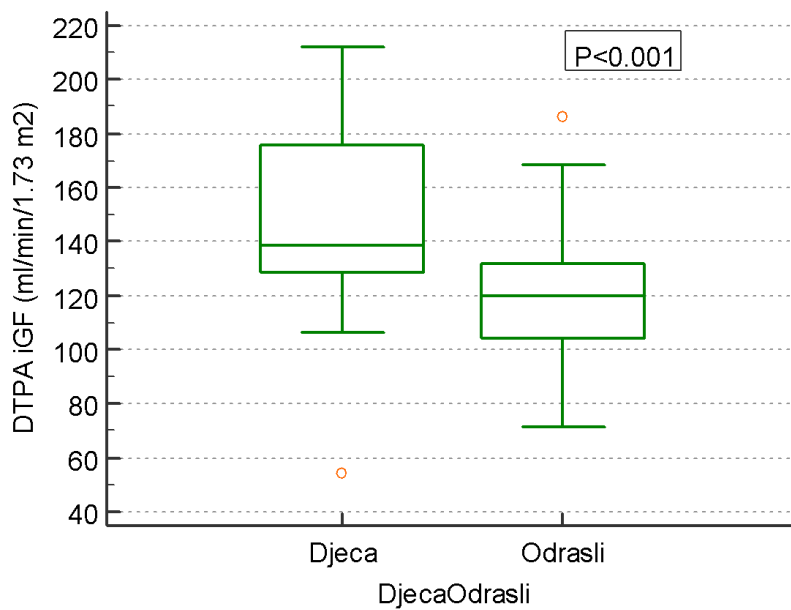
Viši DTPA iGF kao kontinuirana varijabla dodatno je statistički značajno korelirao s manjom tjelesnom masom ($Rho= -0,27$; $p=0,045$), nižom tjelesnom visinom ($Rho= -0,41$; $p=0,002$), višim eGFR 3 u djece ($Rho= 0,4$; $p=0,037$), nižim vrijednostima cistatina C ($Rho= -0,4$; $p=0,002$; Slika 14), višim vrijednostima vitamina D ($Rho= 0,28$; $p=0,034$), nižom urejom ($Rho= -0,34$; $p=0,009$), nižim kreatininom ($Rho= -0,56$; $p<0,001$), višim serumskim P ($Rho= 0,27$; $p=0,044$) te višim korigiranim klirensom kreatinina ($Rho= 0,35$; $p=0,01$).

Bolesnici s urednim nalazom u odnosu na bolesnika s promijenjenim/patološkim nalazom radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA su također statistički značajno češće imali nižu tjelesnu visinu (medijan 167 vs 176,5 za bolesnike s urednim vs promijenjen/patološki DTPA nalaz; $p=0,048$), više vrijednosti vitamina D (medijan 65 vs 47 za bolesnike s urednim vs promijenjenim/patološkim DTPA nalazom; $p=0,035$; Slika 15), niže vrijednosti ureje (medijan 4,1 vs 4,7 za bolesnike s urednim vs promijenjenim/patološkim DTPA nalazom; $p=0,047$), te niži kalcij u 24-satnom urinu (medijan 2,26 vs 3,76 za bolesnike s urednim vs promijenjenim/patološkim DTPA nalazom; $p=0,014$).

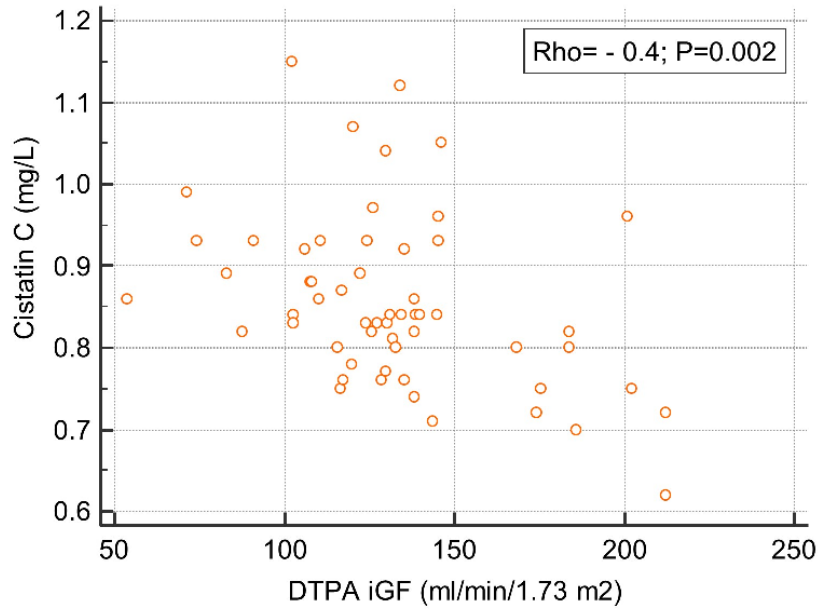
Bolesnici s patološkim u usporedbi s promijenjenim/urednim nalazom radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA su statistički značajno češće imali više vrijednosti eritropoetina (medijan 14 vs 8 za bolesnike s patološkim vs urednim/promijenjenim DTPA nalazom; $p=0,041$).



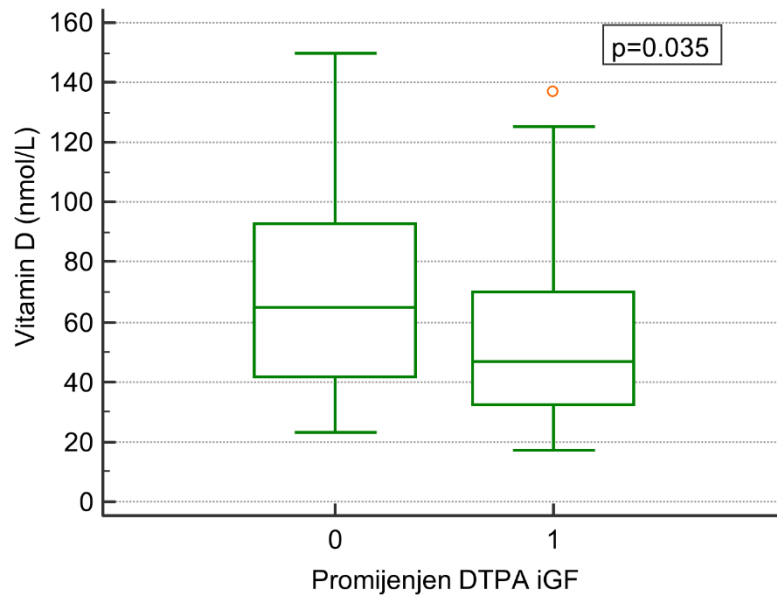
Slika 12. Korelacija između DTPA iGF i dobi



Slika 13. DTPA iGF u odnosu na status dijete/odrasli



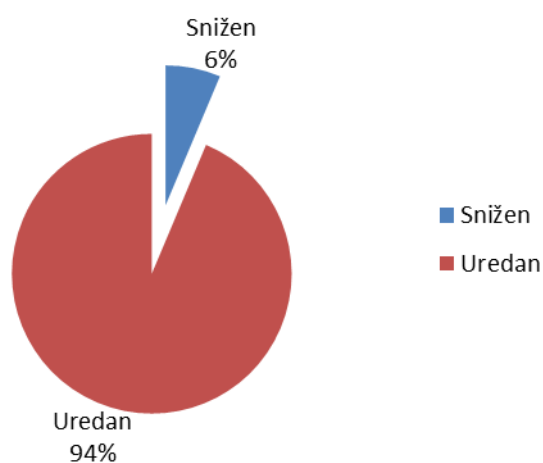
Slika 14. Korelacija između DTPA iGF i cistatina C



Slika 15. Vitamin D u odnosu na promijenjen/patološki DTPA iGF

5.3.2. Korigirani klirens kreatinina

Medijan vrijednosti korigiranog klirensa kreatinina bio je 151 ml/min (IKR 114,5 - 151 ml/min), aritmetička sredina $129 \pm 32,5$ ml/min. Većina, 59/63 (93,7 %) bolesnika imala je uredne vrijednosti korigiranog klirensa kreatinina, a 4/63 (6,3 %) imala je snižene vrijednosti, ilustrirano na Slici 16.



Slika 16. Udio bolesnika s urednim i sniženim korigiranim klirensom kreatinina

Odnos korigiranog klirensa kreatinina i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 7.

Tablica 7. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na korigirani klirens kreatinina

| | Sniženi korigirani klirens kreatinina | Uredan korigirani klirens kreatinina | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 4 | 59 | - |
| Dob | 25 (20 - 29) | 16 (10 - 24) | 0,041 " |
| Djeca Odrasli | 1/4 (25 %) 3/4 (75 %) | 32/59 (54,2 %) 27/59 (45,8 %) | 0,257 |
| Kategorije dobi <10 godina 10-20 godina ≥20 godina | 0/4 (0 %) 1/4 (25 %) 3/4 (75 %) | 15/59 (25,4 %) 22/59 (37,3 %) 22/59 (37,3 %) | 0,217 |
| Hemofilija A Hemofilija B | 3/4 (75 %) 1/4 (25 %) | 44/59 (74,6 %) 15/59 (25,4 %) | 0,985 |
| Težina bolesti Gradus I Gradus II i III | 4/4 (100 %) 0/4 (0 %) | 54/59 (91,5 %) 5/59 (8,5 %) | 0,544 |
| Tjelesna masa (kg) | 70 (69 - 81) | 58 (36 - 77) | 0,048 " |
| Tjelesna visina (cm) | 182 (178 - 186,5) | 167 (143,5 - 179) | 0,037 ' 0,017 " |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 21,7 (21,3 - 24,3) | 19,6 (16,7 - 25,1) | 0,254 |
| PV | 0,92 ±0,16 | 0,93 ±0,15 | 0,888 |
| APTV (sekunda) | 43,8 ±7,8 | 49,2 ±8,8 | 0,237 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,6 (2,5 - 3,7) | 2,8 (2,5 - 3,5) | 0,838 |
| FVIII (kIU/L) | 0,06 (0,05 - 0,24) | 0,06 (0,03 - 0,24) | 0,738 |
| FIX (kIU/L) | 0,47 (0,28 - 0,65) | 0,62 (0,04 - 0,77) | 0,424 |
| Način liječenja Profilaktičko liječenje <i>On-demand</i> liječenje | 3/4 (75 %) 1/4 (25 %) | 46/59 (78 %) 13/59 (22 %) | 0,890 |
| Terapija Plazmatski Rekombinantni Rekomb. produž. djel. Ostalo | 2/4 (50 %) 2/4 (50 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) | 15/59 (25,4 %) 37/59 (62,7 %) 2/59 (3,4 %) 5/59 (8,5 %) | 0,600 |
| Prisustvo inhibitora Da Ne | 0/4 (0 %) 4/4 (100 %) | 6/59 (10,2 %) 53/59 (89,8 %) | 0,503 |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 90,9 (82,6 - 112) | 131,6 (118,3 - 145,2) | 0,010 " |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 45,5 (40 - 55,3) | 67,3 (56,6 - 76,1) | 0,004 " |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 45,5 (42,5 - 56,6) | 67,3 (56 - 75,6) | 0,141 |
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m²) | 113 (113 - 113) | 121 (114 - 131) | 0,006 " |

| | Snizhen korigirani klirens kreatinina | Uredan korigirani klirens kreatinina | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 71 (71 - 71) | 83,5 (76 - 91) | 0,002 " |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 99 (99 - 99) | 105,5 (98 - 110,8) | 0,002 " |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 61 (61 - 61) | 61 (61 - 61) | 0,404 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,93 (0,89 - 0,95) | 0,84 (0,79 - 0,91) | <0,001 " |
| Eritropoetin (IU/L) | 11 (10 - 13) | 9 (6 - 12) | 0,203 |
| Vitamin D (nmol/L) | 30,5 (21,5 - 44,8) | 62 (41 - 90,5) | 0,047 ' |
| PTH (pmol/L) | 4,1 (2,1 - 7,5) | 3,2 (1 - 5,3) | 0,447 |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,7 (4,1 - 5,6) | 4,3 (3,7 - 5) | 0,034 " |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 71 (66,3 - 75,3) | 60 (41 - 73,5) | 0,003 " |
| K (S) (mmol/L) | 4,3 ±0,2 | 4,2 ±0,3 | 0,667 |
| Na (S) (mmol/L) | 139,5 (139 - 140,3) | 140 (139 - 141) | 0,463 |
| Cl (S) (mmol/L) | 102,5 ±1 | 101,5 ±2,1 | 0,350 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0 | 2,4 ±0,1 | 0,780 |
| P (S) (mmol/L) | 1,3 ±0,1 | 1,3 ±0,3 | 0,872 |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,8 (0,8 - 0,9) | 0,9 (0,8 - 0,9) | 0,397 |
| TP (S) (g/L) | 73 (71,5 - 75) | 73 (70,3 - 76) | 0,857 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 6,2 (5,8 - 6,7) | 11,2 (6,6 - 17,5) | 0,105 |
| K (24 U) (mmol/dU) | 31,3 ±18,1 | 46,1 ±23,1 | 0,013 " |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 90 (60,3 - 123,8) | 133 (86 - 181,5) | 0,006 " |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 3,2 (2,5 - 3,7) | 3 (1,6 - 4,6) | 0,050 " |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 2,8 (2,5 - 2,9) | 4,2 (3 - 5,3) | 0,032 * p<0,001 " |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,05 (0,04 - 0,06) | 0,1 (0,07 - 0,14) | 0,024 ' p<0,001 " |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 64 (58,5 - 68,3) | 132 (101,5 - 151) | 0,005 ' " |
| KK korig. (ml/min) | 52 (47 - 60) | 151 (117 - 151) | 0,001 ' " |
| Morfološko oštećenje | 0/4 (0 %) | 5/58 (8,6 %) | 0,540 |
| Bez morfološkog oštećenja | 4/4 (100 %) | 53/58 (91,4 %) | |
| DTPA promijenjen | 2/4 (50 %) | 25/55 (45,5 %) | 0,860 |
| DTPA uredan | 2/4 (50 %) | 25/55 (45,5 %) | |
| Cistatin C povišen | 1/4 (25 %) | 11/59 (18,6 %) | 0,754 |
| Cistatin C uredan | 3/4 (75 %) | 48/59 (81,4 %) | |
| Tubularno oštećenje | 2/4 (50 %) | 21/59 (35,6 %) | 0,562 |
| Bez tubularnog oštećenja | 2/4 (50 %) | 38/59 (64,4 %) | |

' Korišten je Mann-Whitney U test

" Korištena je Spearmanova rank korelacija

Korigirani klirens kreatinina kao kontinuirana varijabla statistički je značajno negativno korelirao s duljinom trajanja bolesti ($Rho = -0,26$; $p = 0,041$), odnosno stariji bolesnici su imali niži korigirani klirens kreatinina. Korigirani klirens kreatinina nije se međutim statistički značajno razlikovao između djece i odraslih (medijan 151 vs 143,2 za djecu i odrasle; $p = 0,105$) kao ni između dobnih kategorija (medijan 151 vs 143 vs 147 za mlađe od 10 godina vs 10-20 godina vs starije od 20 godina; $p = 0,128$).

Također, nije bilo statistički značajne razlike u bolesnika sa sniženim i urednim korigiranim klirensom kreatinina (medijan dobi 25 vs 16 godina u bolesnika sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p = 0,096$), te se učestalost sniženog korigiranog klirensa kreatinina nije statistički značajno razlikovala u odnosu na status djeteta/odrasli (snižen korigirani klirens kreatinina u 1/33 (3 %) djece i 3/30 (10 %) odraslih; $p = 0,257$) ili na dobne kategorije (snižen korigirani klirens kreatinina u 0/15 (0 %) bolesnika mlađih od 10 godina vs 1/23 (4,35 %) 10-20 godina vs 3/25 (12 %) starijih od 20 godina; $p = 0,217$).

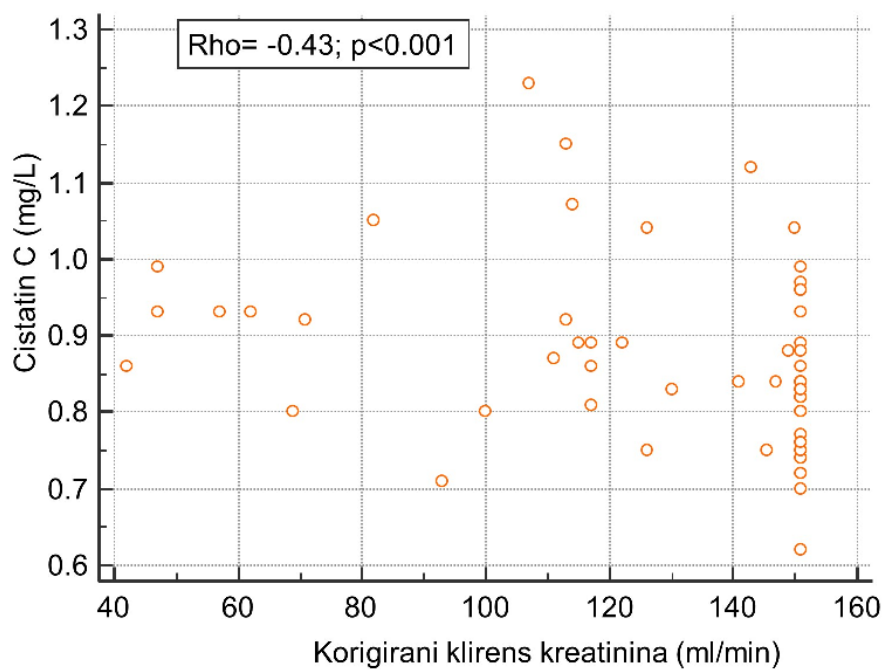
Korigirani klirens kreatinina kao kontinuirana varijabla nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na tip hemofilije (medijan 151 vs 151 u bolesnika s hemofilijom A i B; $p = 0,707$), kao ni na gradus hemofilije (medijan 151 vs 130 u bolesnika s gradusom I i gradusom II ili III; $p = 0,650$). Sukladno tome udio bolesnika sa sniženim korigiranim klirensom kreatinina nije se statistički značajno razlikovao između bolesnika s hemofilijom A i B (snižen korigirani klirens kreatinina prisutan u 3/47 (6,4 %) bolesnika s hemofilijom A i 1/16 (6,3 %) bolesnika s hemofilijom B; $p = 0,985$), kao ni u bolesnika s gradusom I i II ili III bolesti (snižen korigirani klirens kreatinina prisutan u 4/58 (6,9 %) bolesnika s gradusom I i 0/5 (0 %) bolesnika s gradusom II ili III; $p = 0,544$).

Korigirani klirens kreatinina kao kontinuirana varijabla nije bio statistički značajno povezan s prisustvom inhibitora (medijan 151 vs 151 za bolesnika s i bez inhibitora; $p = 0,418$), načinom liječenja (medijan 150 vs 151 za bolesnike liječene profilaktički i *on-demand*; $p = 0,592$), kao ni s tipom terapije (medijan 151 vs 151 vs 133 vs 151 za bolesnika na plazmatskim faktorima vs na rekombinantnim faktorima vs na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja vs na „ostaloj“ terapiji; $p = 0,973$). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u udjelu bolesnika sa sniženim korigiranim klirensom kreatinina u odnosu na prisustvo inhibitora (snižen korigirani klirens kreatinina prisutan u 4/57 (7 %) bolesnika bez i 0/6 (0 %) bolesnika s inhibitorima; $p = 0,503$), način liječenja (snižen korigirani klirens kreatinina u 3/49 (6,1 %) bolesnika liječenih profilaktički i 1/14 (7,1 %) bolesnika liječenih *on-demand*; $p = 0,890$) kao ni u odnosu na tip terapije (snižen korigirani klirens kreatinina u 2/17 (11,8 %) bolesnika na

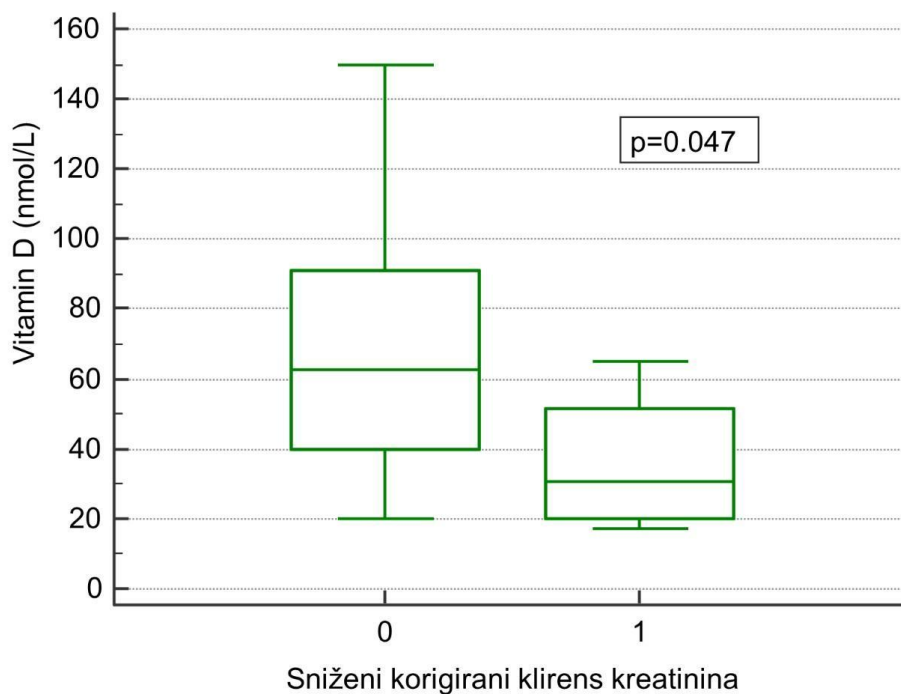
plazmatskim faktorima, 2/39 (5,1 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima, 0/2 (0 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja i u 0/5 (0 %) bolesnika na „ostaloj“ terapiji; $p=0,600$).

Viši korigirani klirens kreatinina kao kontinuirana varijabla dodatno je statistički značajno korelirao s nižom tjelesnom masom ($Rho= -0,25$; $p=0,048$), nižom tjelesnom visinom ($Rho= -0,3$; $p=0,017$), višim DTPA iGF ($Rho= 0,35$; $p=0,01$), višim LB DTPA iGF ($Rho= 0,4$; $p=0,004$), višim eGFR 1 ($Rho= 0,45$; $p=0,006$), višim eGFR2 ($Rho= 0,5$; $p=0,002$), višim eGFR 3 ($Rho= 0,5$; $p=0,002$), nižim cistatinom C ($Rho= -0,43$; $p<0,001$; Slika 17), nižom urejom ($Rho= -0,27$; $p=0,034$), nižim kreatininom ($Rho= -0,36$; $p=0,003$), višim kalijem u 24-satnom urinu ($Rho= 0,32$; $p=0,013$), višim natrijem u 24-satnom urinu ($Rho= 0,34$; $p=0,006$), višim kalcijem u 24-satnom urinu ($Rho= 0,25$; $p=0,050$), višim magnezijem u 24-satnom urinu ($Rho= 0,49$; $p<0,001$) i višim ukupnim proteinima u 24-satnom urinu ($Rho= 0,51$; $p<0,001$).

Bolesnici sa sniženim u odnosu na bolesnike s urednim korigiranim klirensom kreatinina imali su statistički značajno veću tjelesnu visinu (medijan 182 vs 167 cm za bolesnike sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p=0,037$), nižu razinu vitamina D (medijan 30,5 vs 62 za bolesnike sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p=0,047$; Slika 18), snižen magnezij u 24-satnom urinu (medijan 2,8 vs 4,2 za bolesnike sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p=0,032$) i niži ukupni proteini u 24-satnom urinu (medijan 0,05 vs 0,1 za bolesnike sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p=0,024$).



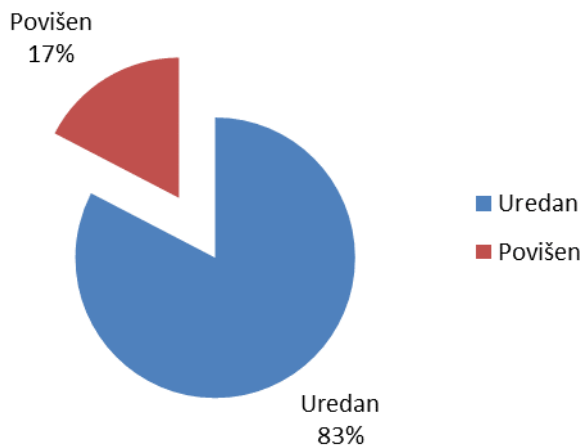
Slika 17. Korelacija između korigiranog klirensa kreatinina i cistatina C



Slika 18. Vitamin D u odnosu na sniženi korigirani klirens kreatinina

5.3.3. Cistatin C

Medijan vrijednosti cistatina C bio je 0,8 mg/L (IKR 0,8 - 0,9 mg/L), aritmetička sredina 0,9 ±0,1 mg/L. Uredan nalaz cistatina C imalo je 57/69 (82,6 %) bolesnika, a povišene vrijednosti imalo je 12/69 (17,4 %) bolesnika, ilustrirano na Slici 19.



Slika 19. Udio bolesnika s urednim i povišenim vrijednostima cistatina C

Odnos vrijednosti cistatina C i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 8.

Tablica 8. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na razinu cistatina C

| | Povišen cistatin C | Uredan cistatin C | P vrijednost |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 12 | 57 | - |
| Dob | 14 (12 - 17) | 19 (10 - 25) | 0,334 |
| Djeca | 9/12 (75 %) | 25/57 (43,9 %) | 0,051 |
| Odrasli | 3/12 (25 %) | 32/57 (56,1 %) | |
| Kategorije dobi | | | 0,166 |
| <10 godina | 2/12 (16,7 %) | 14/57 (24,6 %) | |
| 10-20 godina | 7/12 (58,3 %) | 17/57 (29,8 %) | |
| ≥20 godina | 3/12 (25 %) | 26/57 (45,6 %) | |
| Hemofilija A | 11/12 (91,7 %) | 40/57 (70,2 %) | 0,123 |
| Hemofilija B | 1/12 (8,3 %) | 17/57 (29,8 %) | |
| Težina bolesti | | | 0,168 |
| Gradus I | 12/12 (100 %) | 49/57 (86 %) | |
| Gradus II i III | 0/12 (0 %) | 8/57 (14 %) | |
| Tjelesna masa (kg) | 54,5 (39,5 - 77,3) | 66 (36 - 79,3) | 0,898 |
| Tjelesna visina (cm) | 165,5 (159,8 - 180,8) | 171 (144 - 180) | 0,899 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 19,1 (17,4 - 25,7) | 20,8 (17,1 - 24,8) | 0,898 |
| PV | 0,93 ±0,11 | 0,94 ±0,15 | 0,567 |
| APTV (sekunda) | 55 ±7,9 | 47 ±8,4 | 0,003 * |
| Fibrinogen (g/L) | 3,1 (2,8 - 4,5) | 2,8 (2,4 - 3,2) | 0,033 ' 0,004 " |
| FVIII (kIU/L) | 0,03 (0,02 - 0,04) | 0,08 (0,04 - 0,51) | 0,003 ' |
| FIX (kIU/L) | 0,77 (0,7 - 0,82) | 0,09 (0,04 - 0,73) | 0,013 ' 0,040 " |
| Način liječenja | | | 0,045 + |
| Profilaktičko liječenje | 12/12 (100 %) | 42/57 (73,7 %) | |
| <i>On-demand</i> liječenje | 0/12 (0 %) | 15/57 (26,3 %) | |
| Terapija | | | 0,329 |
| Plazmatski | 2/12 (16,7 %) | 18/57 (31,6 %) | |
| Rekombinantni | 10/12 (83,3 %) | 32/57 (56,1 %) | |
| Rekomb. produž. djel. | 0/12 (0 %) | 2/57 (3,5 %) | |
| Ostalo | 0/12 (0 %) | 5/57 (8,8 %) | |
| Prisustvo inhibitora | | | 0,200 |
| Da | 0/12 (0 %) | 7/57 (12,3 %) | |
| Ne | 12/12 (100 %) | 50/57 (87,7 %) | |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 129,8 (120,5 - 145,3) | 130,2 (114,3 - 141) | 0,002 " |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 62,5 (57,9 - 64,8) | 64,7 (55,8 - 76,3) | <0,001 " |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 64,6 (55 - 71,4) | 65,5 (53,9 - 73,9) | <0,001 " |
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m²) | 113,3 ±13,6 | 122 ±24,1 | 0,020 " |

| | Povišen cistatin C | Uredan cistatin C | P vrijednost |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 68,4 ±5 | 86,6 ±7,8 | <0,001 * <0,001 " |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 93,3 ±8 | 106,2 ±12,2 | 0,006 * <0,001 " |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 61 (61 - 61) | 61 (61 - 103,5) | 0,281 |
| Cistatin C (mg/L) | 1,04 (0,98 - 1,08) | 0,83 (0,77 - 0,87) | <0,001 * |
| Eritropoetin (IU/L) | 10 (8 - 11,5) | 8,5 (6 - 12) | 0,395 |
| Vitamin D (nmol/L) | 43 (32 - 67,3) | 63 (42 - 90) | 0,019 " |
| PTH (pmol/L) | 2,8 (1,1 - 6,9) | 3,3 (1,3 - 5,2) | 0,897 |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,7 (4,4 - 5,1) | 4,2 (3,6 - 5) | 0,106 |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 52 (44,8 - 71) | 66,5 (40,8 - 76) | 0,987 |
| K (S) (mmol/L) | 4,3 ±0,2 | 4,2 ±0,3 | 0,334 |
| Na (S) (mmol/L) | 140 (139 - 140,5) | 140 (139 - 141) | 0,818 |
| Cl (S) (mmol/L) | 100,9 ±2,3 | 101,7 ±1,9 | 0,250 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0,1 | 2,4 ±0,1 | 0,735 |
| P (S) (mmol/L) | 1,4 ±0,2 | 1,2 ±0,3 | 0,064 |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,9 ±0,1 | 0,9 ±0,1 | 0,730 |
| TP (S) (g/L) | 72 (71,5 - 74) | 74 (70,5 - 76) | 0,706 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 8,8 (6,8 - 16,2) | 10,4 (6,3 - 17,3) | 1,000 |
| K (24 U) (mmol/dU) | 36,8 ±14,2 | 47,7 ±23,5 | 0,162 |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 128,5 (87 - 157,5) | 141 (88,5 - 186) | 0,683 |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 2,9 (2,5 - 3,9) | 3,2 (1,5 - 4,7) | 0,973 |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 5,2 ±2,3 | 4,1 ±1,9 | 0,092 |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,09 (0,06 - 0,14) | 0,1 (0,07 - 0,14) | 0,547 |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 120,5 (77,8 - 151) | 132 (82,5 - 151) | 0,893 |
| KK korig. (ml/min) | 134,5 (111,5 - 151) | 151 (117 - 151) | <0,001 " |
| Morfološko oštećenje Bez morfološkog oštećenja | 1/12 (8,3 %) 11/12 (91,7 %) | 4/55 (7,3 %) 51/55 (92,7 %) | 0,899 |
| DTPA klirens promijenjen DTPA klirens uredan | 5/11 (45,5 %) 6/11 (54,5 %) | 24/53 (45,3 %) 29/53 (54,7 %) | 0,992 |
| KK korig. snižen KK korig. uredan | 1/12 (8,3 %) 11/12 (91,7 %) | 3/51 (5,9 %) 48/51 (94,1 %) | 0,754 |
| Tubularno oštećenje Bez tubularnog oštećenja | 6/12 (50 %) 6/12 (50 %) | 18/53 (34 %) 35/53 (66 %) | 0,299 |

* Korišten je t-test za nezavisne uzorke

' Korišten je Mann-Whitney U test

" Korištena je Spearmanova rank korelacija

+ Korišten je χ^2 (hi-kvadrat) test

Cistatin C kao kontinuirana varijabla nije statistički značajno korelirao s duljinom trajanja bolesti (Rho= 0,08; p=0,493) i nije se statistički značajno razlikovao između djece i odraslih (medijan 0,84 vs 0,84 za djecu i odrasle; p=0,871), niti između dobnih kategorija (medijan 0,81 vs 0,88 vs 0,84 za mlađe od 10 godina vs 10-20 godina vs starije od 20 godina; p=0,142). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u dobi između bolesnika s povišenim i urednim cistatinom C (medijan 19 vs 14 godina u bolesnika s povišenim i urednim cistatinom C; p=0,334), kao niti statistički značajne razlike u udjelu bolesnika s povišenim cistatinom C u odnosu na status djeteta/odrasli (povišen cistatin C u 9/34 (26,5 %) djece i 3/35 (8,6 %) odraslih; p=0,051) ili na dobne kategorije (povišen cistatin C u 2/16 (12,5 %) bolesnika mlađih od 10 godina vs 7/24 (29,2 %) 10-20 godina vs 3/29 (10,3 %) starijih od 20 godina; p=0,166).

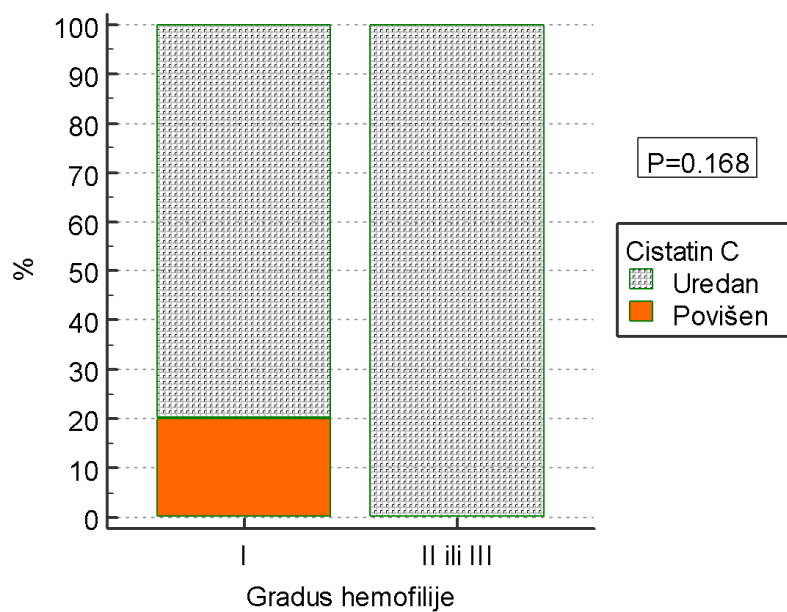
Cistatin C kao kontinuirana varijabla nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na tip hemofilije (medijan 0,84 vs 0,83 u bolesnika s hemofilijom A i B; p=0,203), kao ni na gradus hemofilije (medijan 0,84 vs 0,85 u bolesnika s gradusom I i gradusom II ili III; p=0,573). Sukladno tome udio bolesnika s povišenim cistatinom C nije se statistički značajno razlikovao između bolesnika s hemofilijom A i B (povišen cistatin C u 11/51 (21,6 %) bolesnika s hemofilijom A i 1/18 (5,6 %) bolesnika s hemofilijom B; p=0,123), kao ni u bolesnika s gradusom I i II ili III bolesti (povišen cistatin C prisutan u 12/61 (19,7 %) bolesnika s gradusom I i 0/8 (0 %) bolesnika s gradusom II ili III; p=0,168; Slika 20).

Cistatin C kao kontinuirana varijabla nije bio statistički značajno povezan s prisustvom inhibitora (medijan 0,82 vs 0,84 za bolesnika s i bez inhibitora; p=0,186), načinom liječenja (medijan 0,84 vs 0,83 za bolesnike liječene profilaktički i *on-demand*; p=0,180), kao ni s tipom terapije (medijan 0,84 vs 0,84 vs 0,86 vs 0,83 za bolesnika na plazmatskim faktorima vs na rekombinantnim faktorima vs na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja vs na „ostaloj“ terapiji; p=0,834). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u udjelu bolesnika s povišenim cistatinom C u odnosu na prisustvo inhibitora (povišen cistatin C prisutan u 12/62 (19,4 %) bolesnika bez i 0/7 (0 %) bolesnika s inhibitorima; p=0,200), kao ni u odnosu na tip terapije (povišen cistatin C u 2/20 (10 %) bolesnika na plazmatskim faktorima, 10/42 (23,8 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima, 0/2 (0 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja i u 0/5 (0 %) bolesnika na „ostaloj“ terapiji; p=0,329).

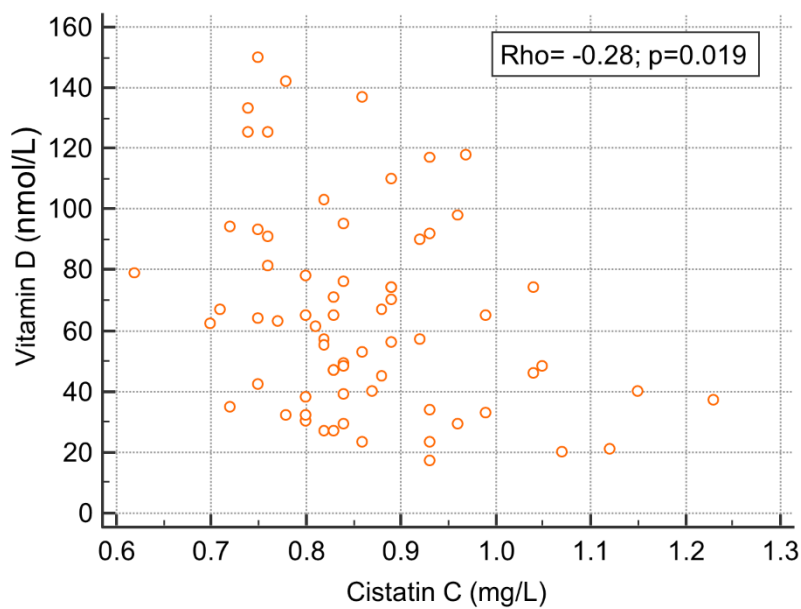
Bila je prisutna statistički značajna razlika u udjelu bolesnika s povišenim cistatinom C u odnosu na način liječenja (povišen cistatin C u 12/54 (22,2 %) bolesnika liječenih profilaktički i 0/15 (0 %) bolesnika liječenih *on-demand*; p=0,045).

Viši cistatin C kao kontinuirana varijabla statistički je značajno korelirao s nižim DTPA iGF (Rho= -0,4; p=0,002), nižim LB DTPA (Rho= -0,46; p<0,001), nižim DB DTPA (Rho= -0,49; p<0,001), nižim eGFR 1 (Rho= -0,38; p=0,02), nižim eGFR 2 (Rho= -1; p<0,001), nižim eGFR 3 (Rho= -0,74; p<0,001), nižom razinom vitamina D (Rho= -0,28; p=0,019; Slika 21), višim fibrinogenom (Rho= 0,35; p=0,004), višim FIX (Rho= 0,31; p=0,04) te višim korigiranim klirensom kreatinina (Rho= -0,43; p<0,001).

Bolesnici s povišenim u odnosu na bolesnike s urednim cistatinom C dodatno su imali statistički značajno više vrijednosti APTV-a (medijan 53,7 vs 45,8 za bolesnike s povišenim vs urednim cistatinom C; p=0,006), više vrijednosti fibrinogena (medijan 3,1 vs 2,75 za bolesnike s povišenim vs urednim cistatinom C; p=0,033), niže vrijednosti faktora VIII (medijan 0,03 vs 0,08 za bolesnike s povišenim vs urednim cistatinom C; p=0,003), više vrijednosti faktora IX (medijan 0,77 vs 0,09 za bolesnike s povišenim vs urednim cistatinom C; p=0,013).



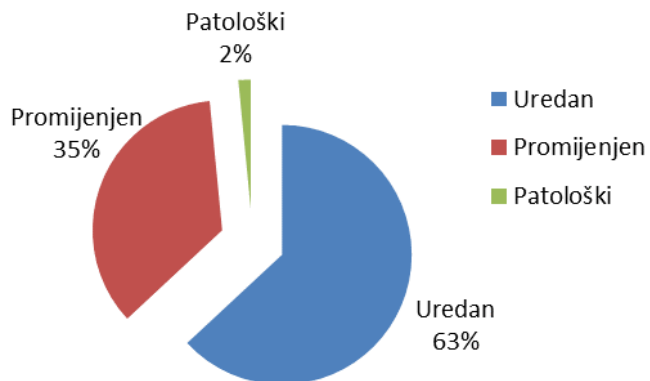
Slika 20. Povišen cistatin C u odnosu na gradus hemofilije



Slika 21. Korelacija između cistatina C i vitamina D

5.4. Poremećaj tubularne funkcije

Većina bolesnika [41/65 (63,1 %)] imala je uredan nalaz tubularne funkcije, dok je 23/65 (35,4 %) bolesnika imalo klinički beznačajno promijenjenu tubularnu funkciju, a samo jedan (1,5 %) bolesnik imao je patološki promijenjenu tubularnu funkciju, ilustrirano na Slici 22.



Slika 22. Udio bolesnika s urednim nalazom, promijenjenim i patološkim poremećajem tubularne funkcije

Odnos prisustva tubularnog oštećenja i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 9.

Tablica 9. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na prisustvo tubularnog oštećenja

| | Tubularno oštećenje (promijenjen/patološki nalaz) | Bez tubularnog oštećenja | P vrijednost |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Broj ispitanika | 24 | 41 | - |
| Dob | 15 (9 - 24) | 18 (12 - 25) | 0,295 |
| Djeca | 14/24 (58,3 %) | 19/41 (46,3 %) | 0,351 |
| Odrasli | 10/24 (41,7 %) | 22/41 (53,7 %) | |
| Kategorije dobi | | | 0,235 |
| <10 godina | 8/24 (33,3 %) | 7/41 (17,1 %) | |
| 10-20 godina | 6/24 (25 %) | 17/41 (41,5 %) | |
| ≥20 godina | 10/24 (41,7 %) | 17/41 (41,5 %) | |
| Hemofilija A | 19/24 (79,2 %) | 30/41 (73,2 %) | 0,588 |
| Hemofilija B | 5/24 (20,8 %) | 11/41 (26,8 %) | |
| Težina bolesti | | | 0,628 |
| Gradus I | 22/24 (91,7 %) | 36/41 (87,8 %) | |
| Gradus II i III | 2/24 (8,3 %) | 5/41 (12,2 %) | |
| Tjelesna masa (kg) | 52,5 (30,5 - 79,8) | 67,1 (39 - 80) | 0,199 |
| Tjelesna visina (cm) | 164 (132,5 - 180) | 170 (152 - 180) | 0,256 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 19,6 (16,5 - 24,9) | 20,7 (17,9 - 25,9) | 0,377 |
| PV | 0,94 ±0,15 | 0,93 ±0,15 | 0,725 |
| APTV (sekunda) | 47,9 ±9,5 | 48,8 ±8,7 | 0,722 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,9 (2,6 - 3,6) | 2,7 (2,5 - 3,6) | 0,350 |
| FVIII (kIU/L) | 0,09 (0,04 - 0,24) | 0,05 (0,03 - 0,21) | 0,116 |
| FIX (kIU/L) | 0,75 (0,04 - 0,82) | 0,52 (0,05 - 0,73) | 0,218 |
| Način liječenja | | | 0,778 |
| Profilaktičko liječenje | 18/24 (75 %) | 32/41 (78 %) | |
| <i>On-demand</i> liječenje | 6/24 (25 %) | 9/41 (22 %) | |
| Terapija | | | 0,247 |
| Plazmatski | 6/24 (25 %) | 12/41 (29,3 %) | |
| Rekombinantni | 15/24 (62,5 %) | 25/41 (61 %) | |
| Rekomb. produž. djel. | 2/24 (8,3 %) | 0/41 (0 %) | |
| Ostalo | 1/24 (4,2 %) | 4/41 (9,8 %) | |
| Prisustvo inhibitora | | | 0,281 |
| Da | 1/24 (4,2 %) | 5/41 (12,2 %) | |
| Ne | 23/24 (95,8 %) | 36/41 (87,8 %) | |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 125,2 (104,1 - 142,8) | 133 (120,5 - 143,8) | 0,149 |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 59,8 (48,3 - 68,2) | 67,3 (56,6 - 76,9) | 0,083 |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 57,6 (47,4 - 73,4) | 67,7 (56,6 - 75,5) | 0,127 |
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m²) | 121,6 ±24,2 | 120,6 ±19,5 | 0,894 |

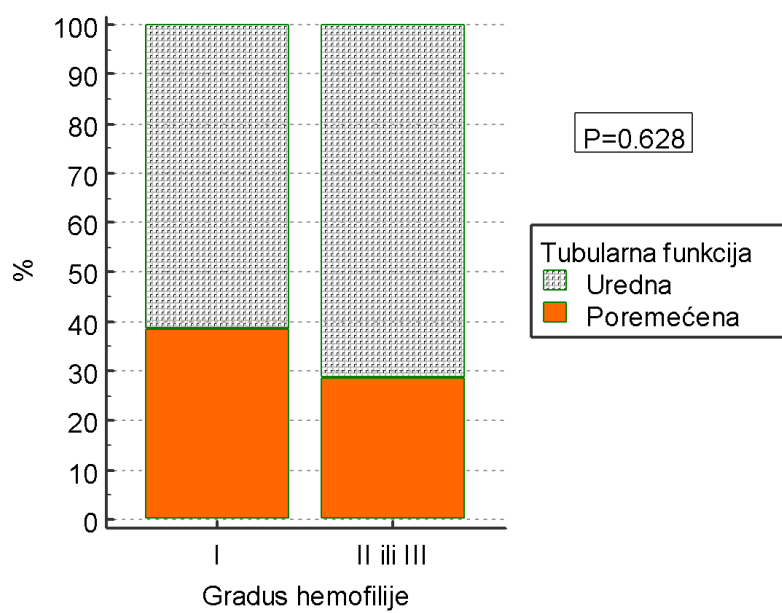
| | Tubularno oštećenje (promijenjen/patološki nalaz) | Bez tubularnog oštećenja | P vrijednost |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 79,5 ±10,3 | 83,6 ±11,2 | 0,285 |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 100,4 ±14,2 | 105,4 ±11 | 0,243 |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 61 (61 - 61) | 61 (61 - 95,8) | 0,285 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,87 (0,8 - 0,94) | 0,84 (0,77 - 0,89) | 0,330 |
| Eritropoetin (IU/L) | 10,5 (6,8 - 13) | 8 (6,5 - 10) | 0,157 |
| Vitamin D (nmol/L) | 63,5 (33,8 - 83,8) | 57 (40 - 79) | 0,930 |
| PTH (pmol/L) | 3,2 (0,5 - 4,7) | 3,2 (1,4 - 6) | 0,251 |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,3 (3,8 - 5,4) | 4,3 (3,6 - 4,9) | 0,629 |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 56,5 (39,3 - 74,5) | 64 (44 - 75) | 0,259 |
| K (S) (mmol/L) | 4,3 ±0,3 | 4,2 ±0,3 | 0,244 |
| Na (S) (mmol/L) | 140 (139 - 141) | 140 (139 - 141) | 0,945 |
| Cl (S) (mmol/L) | 101,9 ±2,6 | 101,4 ±1,7 | 0,426 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0,1 | 2,4 ±0,1 | 0,294 |
| P (S) (mmol/L) | 1,3 ±0,2 | 1,3 ±0,3 | 0,581 |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,9 ±0,1 | 0,9 ±0,1 | 0,462 |
| TP (S) (g/L) | 76 (72 - 77) | 73 (70,3 - 75,8) | 0,406 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 7,4 (4,9 - 17,8) | 11,8 (7,1 - 16,4) | 0,287 |
| K (24 U) (mmol/dU) | 36,9 ±28,6 | 50,4 ±17,5 | 0,025 * |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 122 (60,5 - 246,3) | 133 (103 - 167) | 0,749 |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 3,7 (2,6 - 4,7) | 2,7 (1,4 - 4,5) | 0,097 |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 4,5 ±2,6 | 4,2 ±1,6 | 0,539 |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,08 (0,06 - 0,14) | 0,1 (0,08 - 0,16) | 0,470 |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 132 (68,5 - 151) | 129 (102,8 - 151) | 0,523 |
| KK korig. (ml/min) | 151 (111 - 151) | 148 (116,3 - 151) | 0,507 |
| Morfološko oštećenje Bez morfološkog oštećenja | 1/24 (4,2 %) 23/24 (95,8 %) | 4/40 (10 %) 36/40 (90 %) | 0,281 |
| DTPA klirens promijenjen DTPA klirens uredan | 10/20 (50 %) 10/20 (50 %) | 19/41 (46,3 %) 22/41 (53,7 %) | 0,788 |
| KK korig. snižen KK korig. uredan | 2/23 (8,7 %) 21/23 (91,3 %) | 2/40 (5 %) 38/40 (95 %) | 0,562 |
| Cistatin C povišen Cistatin C uredan | 6/24 (25 %) 18/24 (75 %) | 6/41 (14,6 %) 35/41 (85,4 %) | 0,299 |

* Korišten je t-test za nezavisne uzorke

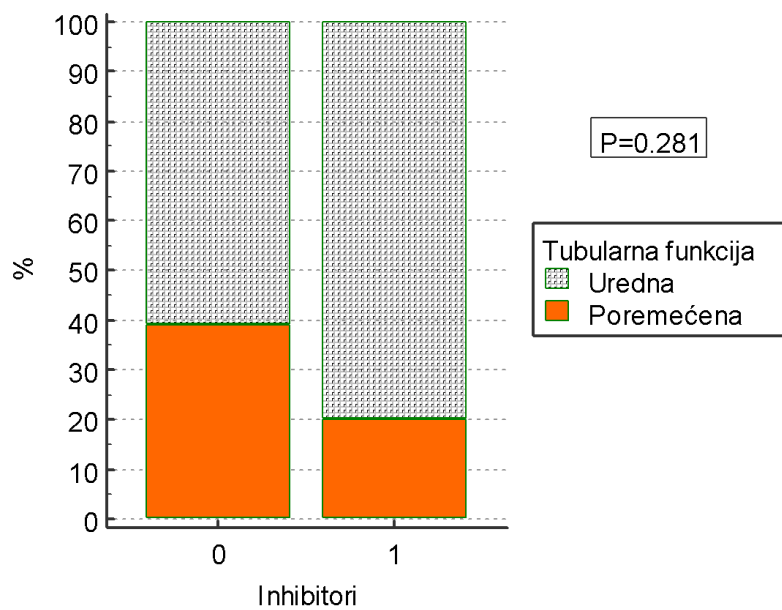
Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između bolesnika s poremećenom i urednom tubularnom funkcijom (medijan 15 vs 18 godina; $p=0,295$). Sukladno tome nije bilo statistički značajne razlike u udjelu bolesnika s tubularnim poremećajem u odnosu na status djeteta/odrasli (tubularni poremećaj u 14/33 (42,4 %) djece i 10/32 (31,3 %) odraslih; $p=0,351$) ili na dobne kategorije (tubularni poremećaj u 8/15 (53,3 %) bolesnika mlađih od 10 godina vs 6/23 (26,1 %) 10-20 godina vs 10/27 (37 %) starijih od 20 godina; $p=0,235$).

Nije bilo statistički značajne razlike u udjelu bolesnika s tubularnim poremećajem između bolesnika s hemofilijom A i B (tubularni poremećaj u 19/49 (38,8 %) bolesnika s hemofilijom A i 5/16 (31,3 %) bolesnika s hemofilijom B; $p=0,588$), između bolesnika s gradusom I i II ili III bolesti (tubularni poremećaj prisutan u 22/58 (37,9 %) bolesnika s gradusom I i 2/7 (28,6 %) bolesnika s gradusom II ili III; $p=0,628$; Slika 23), između bolesnika s i bez inhibitora (tubularni poremećaj prisutan u 23/59 (39 %) bolesnika bez i 1/6 (16,7 %) bolesnika s inhibitorima; $p=0,281$; Slika 24), između bolesnika liječenih profilaktički ili *on-demand* (tubularni poremećaj u 18/50 (36 %) bolesnika liječenih profilaktički i 6/15 (40 %) bolesnika liječenih *on-demand*; $p=0,778$), kao ni između bolesnika liječenih različitim tipovima terapije (tubularni poremećaj u 2/20 (10 %) bolesnika na plazmatskim faktorima, 10/42 (23,8 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima, 0/2 (0 %) bolesnika na rekombinantnim faktorima produženog djelovanja i u 0/5 (0 %) bolesnika na „ostaloj“ terapiji; $p=0,329$).

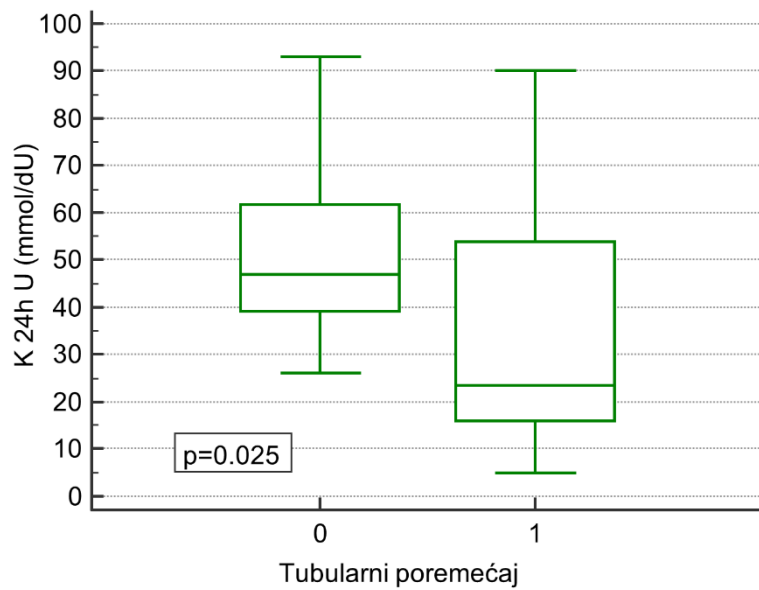
Bolesnici s prisutnim tubularnim poremećajem u odnosu na bolesnike s urednom tubularnom funkcijom imali su statistički značajno niže vrijednosti kalija u 24-satnom urinu ($36,9 \pm 28,6$ vs $50,4 \pm 17,5$ za bolesnike s i bez tubularnog poremećaja; $p=0,025$; Slika 25).



Slika 23. Tubularni poremećaj u odnosu na gradus hemofilije



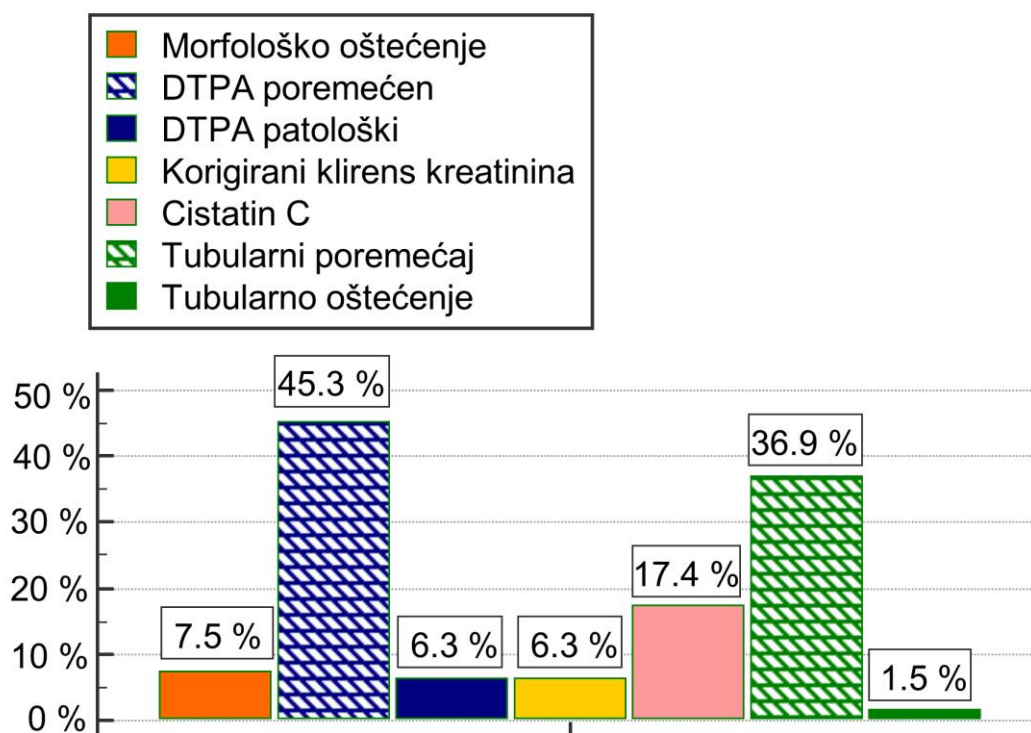
Slika 24. Tubularni poremećaj u odnosu na prisustvo inhibitora



Slika 25. Kalij u 24-satnom urinu u odnosu na tubularni poremećaj

5.5. Međuodnos pojedinih tipova bubrežnog oštećenja

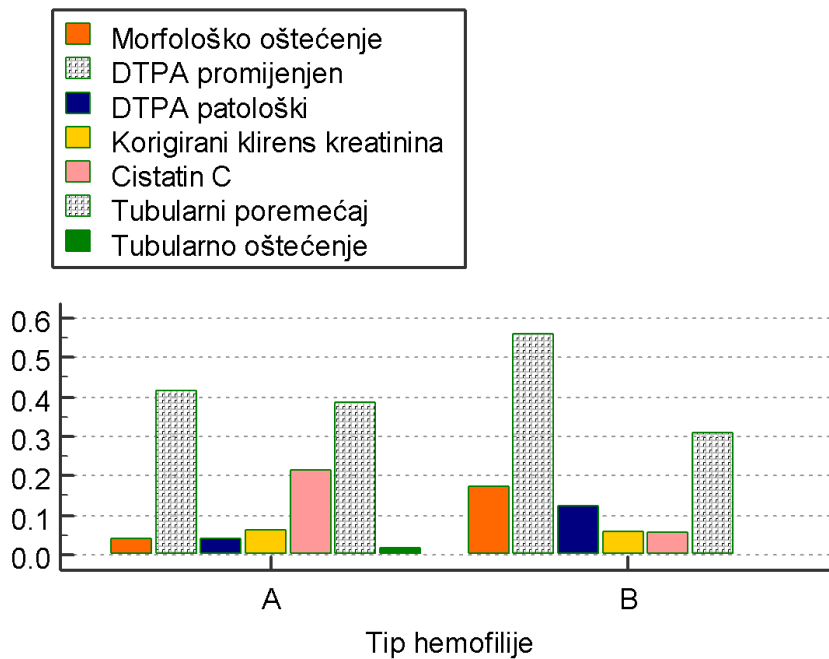
Učestalost pojedinih tipova bubrežnog oštećenja prikazana je na Slici 26. Najviše bolesnika s otklonima bubrežne funkcije prepoznato je mjerenjem radioizotopnog klirensa 99mTc-DTPA (poremećen nalaz u 45,3 %), zatim mjerenjem poremećaja tubularne funkcije (poremećen nalaz u 36,9 %), mjerenjem cistatina C (povišen u 17,4 %), zatim morfološkom analizom bubrega putem UZV-a (morfološko oštećenje u 7,5 %), dok je utvrđivanjem klirensa kreatinina (snižen u 6,3 %) prepoznato najmanje bolesnika s bubrežnim oštećenjem. Za razliku od visoke učestalosti promijenjenih nalaza, definitivni patološki DTPA nalaz imalo je samo 6,3 % bolesnika, a definitivni patološki nalaz tubularnog oštećenja imao je samo jedan bolesnik (1,5 %).



Slika 26. Učestalost pojedinih tipova bubrežnog oštećenja u bolesnika s hemofilijom

Učestalost pojedinih tipova bubrežnog oštećenja stratificirana prema karakteristikama bolesti prikazana je na Slici 27.

U većini analiziranih podgrupa najčešće bubrežno oštećenje bilo je poremećaj DTPA iGF, osim u grupama djece i bolesnika mlađih od 10 godina gdje je tubularni poremećaj bio češći (ali isti nije pokazivao jasnih kliničkih korelacija).



Slika 27. Učestalost pojedinih tipova bubrežnog oštećenja stratificirana prema tipu hemofilije

Kao zlatni standard prisutnosti bubrežnog poremećaja uzeli smo prisutnost poremećenog/patološkog DTPA iGF, te smo usporedili ostale dijagnostičke testove s njim.

Također, pojedini tipovi bubrežnog oštećenja nisu posjedovali dobra diskriminatorsna svojstva za prepoznati bolesnike s poremećenim DTPA iGF kao što je prikazano niže.

5.5.1. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi s morfološkim oštećenjem

Poremećen DTPA iGF bio je statistički značajno češći od morfološkog oštećenja ($p < 0,001$). Međuodnos ova dva testa prikazan je u Tablici 10. Lezija bubrega konzistentno je bila prisutna u oba testa samo u 2 (3,2 %) bolesnika.

Tablica 10. Odnos DTPA iGF i morfološkog oštećenja

| | Uredan UZV | Morfološko oštećenje |
|--------------------|-------------|----------------------|
| Uredan DTPA iGF | 41 (66,1 %) | 1 (1,6 %) |
| Poremećen DTPA iGF | 25 (40,3 %) | 2 (3,2 %) |

Analizom ROC krivulje vidi se kako UZV bubrega ne posjeduje dobra diskriminatorsna svojstva za prepoznati bolesnike s poremećenim DTPA iGF (AUC 0,523; $p = 0,761$; Osjetljivost 7,4 %; Specifičnost 97,1 %).

5.5.2. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi sa sniženim korigiranim klirensom kreatinina

Poremećen DTPA iGF bio je statistički značajno češći od sniženog klirensa kreatinina ($p < 0,001$). Međuodnos ova dva testa prikazan je u Tablici 11. Lezija bubrega konzistentno je bila prisutna u oba testa samo u 2 (3,4 %) bolesnika.

Tablica 11. Odnos DTPA iGF i korigiranog klirensa kreatinina

| | Uredan kor. KK | Snižen kor. KK |
|--------------------|----------------|----------------|
| Uredan DTPA iGF | 30 (51,7 %) | 2 (3,4 %) |
| Poremećen DTPA iGF | 24 (41,4 %) | 2 (3,4 %) |

Analizom ROC krivulje vidi se kako sniženi korigirani klirens kreatinina ne posjeduje dobra diskriminatorsna svojstva za prepoznati bolesnike s poremećenim DTPA iGF (AUC 0,507; $p = 0,925$; Osjetljivost 7,7 %; Specifičnost 93,8 %).

5.5.3. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi s povišenim cistatinom C

Poremećen DTPA iGF bio je statistički značajno češći od povišenog cistatina C ($p=0,002$). Međuodnos ova dva testa prikazan je u Tablici 12. Lezija bubrega konzistentno je bila prisutna u oba testa samo u 5 (7,9 %) bolesnika.

Tablica 12. Odnos DTPA iGF i korigiranog klirensa kreatinina

| | Uredan cistatin C | Povišen cistatin C |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| Uredan DTPA iGF | 29 (46 %) | 6 (9,5 %) |
| Poremećen DTPA iGF | 23 (36,5 %) | 5 (7,9 %) |

5.5.4. Poremećen indeks glomerularne filtracije dietilentriamin pentaocetnom kiselinom u usporedbi s poremećajem tubularne funkcije

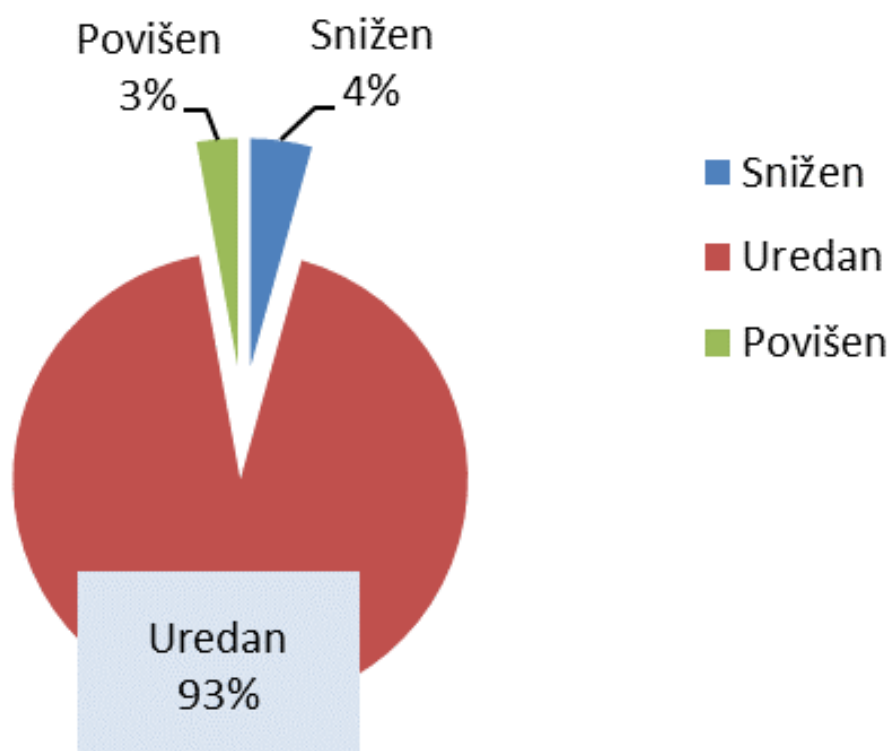
Poremećen DTPA iGF nije bio statistički značajno češći od poremećaja tubularne funkcije ($p=0,185$). Međuodnos ova dva testa prikazan je u Tablici 13. Lezija bubrega konzistentno je bila prisutna u oba testa samo u 10 (16,6 %) bolesnika.

Tablica 13. Odnos DTPA iGF i poremećaja tubularne funkcije

| | Uredna tubularna funkcija | Poremećena tubularna funkcija |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Uredan DTPA iGF | 22 (36,6 %) | 10 (16,6 %) |
| Poremećen DTPA iGF | 18 (30 %) | 10 (16,6 %) |

5.6. Poremećaj eritropoetina u oboljelih od hemofilije

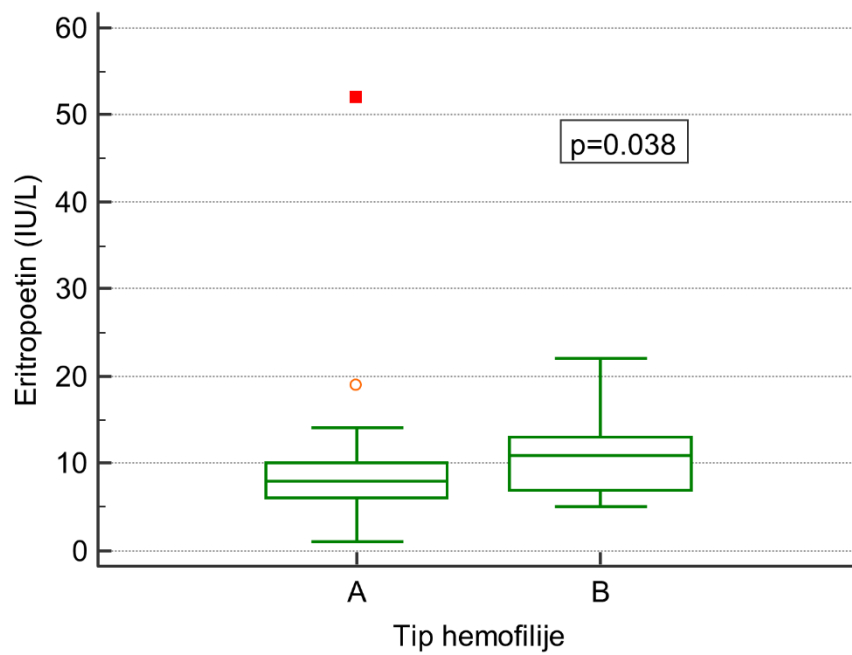
Medijan vrijednosti eritropoetina bio je 9 IU/L (IKR 6 – 12 IU/L), aritmetička sredina $13,2 \pm 30$ IU/L. Većina bolesnika, 63/68 (92,6 %) imala je vrijednosti eritropoetina unutar referentnog raspona, 3/68 (4,4 %) imalo je snižene vrijednosti eritropoetina, a u 2/68 (2,9 %) eritropoetin je bio povišen, ilustrirano na Slici 28.



Slika 28. Udio bolesnika s urednim, sniženim i povišenim vrijednostima eritropoetina

Više vrijednosti eritropoetina bile su statistički značajno povezane s hemoofilijom B (medijan 8 vs 11 za hemoofiliju A vs B; $p=0,038$; Slika 29), s prisustvom patološkog DTPA iGF (medijan 14 vs 8 za bolesnike s patološkim vs urednim/promijenjenim DTPA nalazom; $p=0,041$), sa statusom sniženog vitamina D (medijan 10 vs 7 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p=0,046$).

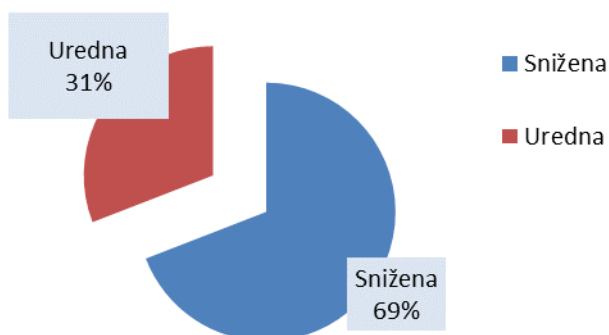
Eritropoetin se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na dob i dobne kategorije, gradus bolesti, prisustvo inhibitora, terapijski pristup, pojedine tipove terapije, morfološko, tubularno i oštećenje glomerularne funkcije mjereno na druge načine ($P>0,05$ za sve navedene analize).



Slika 29. Eritropoetin u odnosu na tip hemofilije

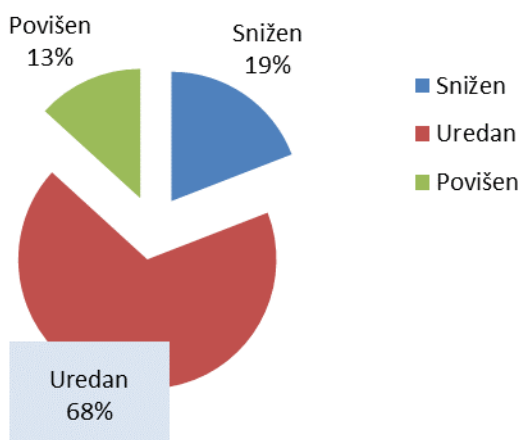
5.7. Poremećaji vitamina D i paratireoidnog hormona u oboljelih od hemofilije

Medijan vrijednosti vitamina D bio je 61 nmol/L (IKR 38,5 - 80 nmol/L), aritmetička sredina $64,4 \pm 32,8$ nmol/L. Većina [47/68 (69,1 %)] bolesnika imala je snižene vrijednosti vitamina D, dok su uredne vrijednosti vitamina D bile prisutne u samo 21/68 (30,9 %) bolesnika, ilustrirano na Slici 30.



Slika 30. Udio bolesnika s urednom i sniženom razinom vitamina D

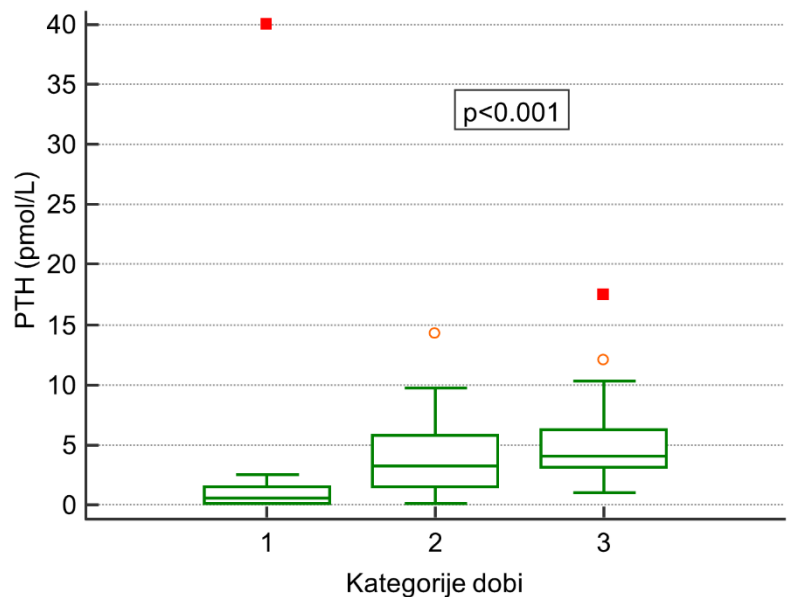
Medijan vrijednosti PTH bio je 3,2 pmol/L (IKR 1,3 - 5,9 pmol/L), aritmetička sredina $4,4 \pm 5,6$ pmol/L. Većina [46/68 (67,6 %)] bolesnika imala je uredne vrijednosti PTH, 13/68 (19,1 %) imalo je snižene vrijednosti PTH, a 9/68 (13,2 %) imalo je povišene vrijednosti PTH, ilustrirano na Slici 31.



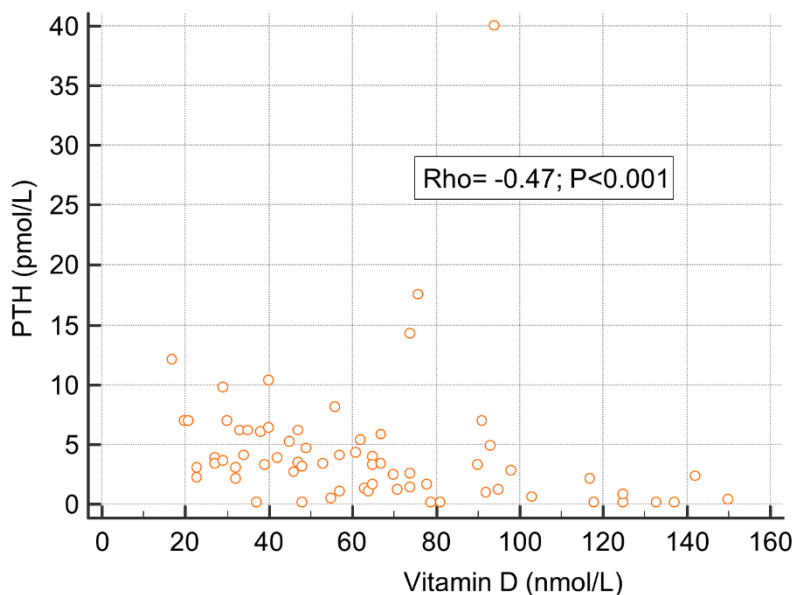
Slika 31. Udio bolesnika sa sniženim, urednim i povišenim PTH

Viši PTH kao kontinuirana varijabla bio je statistički značajno povezan sa starijom dobi (Rho= 0,53; $p < 0,001$), kategorijama dobi (medijan 0,6 vs 3,2 vs 4 za mlađe od 10 godina vs 10-20 godina vs starije od 20 godina; $p < 0,001$; Slika 32), statusom odraslog (medijan 1,6 vs 4,3 u djece i odraslih; $p < 0,001$), nižim vitaminom D (Rho= -0,47; $p < 0,001$; Slika 33), statusom nižeg vitamina D (medijan 3,8 vs 1,05 u bolesnika sa sniženim i urednim vitaminom D; $p = 0,002$), većom tjelesnom masom (Rho= 0,44; $p < 0,001$), većom tjelesnom visinom (Rho= 0,53; $p < 0,001$), višim BMI (Rho= 0,36; $p = 0,003$), nižim DB DTPA iGF (Rho= -0,29; $p = 0,031$), nižom procijenjenom eGFR odraslih (Rho= -0,48; $p = 0,004$), višim PV (Rho= 0,4; $p = 0,001$), višim kreatininom (Rho= 0,46; $p < 0,001$), nižim P (Rho= -0,35; $p = 0,004$), višim kreatinin u 24-satnom urinu (Rho= 0,46; $p < 0,001$), višim kalijem u 24-satnom urinu (Rho= 0,28; $p = 0,025$), višim natrijem u 24-satnom urinu (Rho= 0,37; $p = 0,002$) i višim klirensom kreatinina (Rho= 0,27; $p = 0,034$).

PTH se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na tip hemofilije, gradus bolesti, prisustvo inhibitora, terapijski pristup, pojedine tipove terapije, morfološko, tubularno i oštećenje glomerularne funkcije mjereno na druge načine ($P > 0,05$ za sve navedene analize).



Slika 32. PTH u odnosu na kategorije dobi (1 – mlađi od 10 godina; 2 – 10-20 godina; 3 – stariji od 20 godina)



Slika 33. Korelacija između PTH i vitamina D

Odnos vitamina D i karakteristika bolesnika te ostalih mjerenih parametara prikazan je u Tablici 14.

Tablica 14. Karakteristike ispitanika i mjereni parametri stratificirani u odnosu na razinu vitamina D

| | Snížen vitamin D | Uredan vitamin D | P vrijednost |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| Broj ispitanika | 47 | 21 | - |
| Dob | 22 (15 - 26) | 8 (7 - 12) | <0,001 ['] |
| Djeca | 15/47 (31,9%) | 18/21 (85,7%) | <0,001 ⁺ |
| Odrasli | 32/47 (68,1%) | 3/21 (14,3%) | |
| Kategorije dobi | | | <0,001 ⁺ |
| <10 godina | 2/47 (4,3%) | 13/21 (61,9%) | <0,001 ⁺ |
| 10-20 godina | 17/47 (36,2%) | 7/21 (33,3%) | 0,821 |
| ≥20 godina | 28/47 (59,6%) | 1/21 (4,8%) | <0,001 ⁺ |
| Hemofilija A | 35/47 (74,5%) | 15/21 (71,4%) | 0,793 |
| Hemofilija B | 12/47 (25,5%) | 6/21 (28,6%) | |
| Težina bolesti | | | |
| Gradus I | 41/47 (87,2%) | 20/21 (95,2%) | 0,316 |
| Gradus II i III | 6/47 (12,8%) | 1/21 (4,8%) | |
| Tjelesna masa (kg) | 70 (58,5 - 84,8) | 35 (23,3 - 39,3) | <0,001 ['] |
| Tjelesna visina (cm) | 177,3 (168,4 - 183,8) | 136 (115 - 147) | <0,001 ['] |
| Indeks tjelesne mase (kg/m²) | 22,1 (19,4 - 26,7) | 17,1 (15,7 - 19,1) | <0,001 ['] |
| PV | 0,97 (0,87 - 1,07) | 0,89 (0,79 - 0,94) | 0,007 ⁺ |
| APTV (sekunda) | 47,7 (40 - 53,4) | 50,3 (49,1 - 54,8) | 0,076 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,8 (2,5 - 3,6) | 2,8 (2,6 - 3) | 0,586 |
| FVIII (kIU/L) | 0,06 (0,04 - 0,21) | 0,06 (0,03 - 0,88) | 0,952 |
| FIX (kIU/L) | 0,34 (0,04 - 0,77) | 0,63 (0,06 - 0,77) | 0,628 |
| Način liječenja | | | |
| Profilaktičko liječenje | 34/46 (73,9%) | 20/21 (95,2%) | 0,041 ⁺ |
| <i>On-demand</i> liječenje | 12/46 (26,1%) | 1/21 (4,8%) | |
| Terapija | | | |
| Plazmatski | 11/47 (23,4%) | 7/21 (33,3%) | 0,429 |
| Rekombinantni | 30/47 (63,8%) | 14/21 (66,7%) | |
| Rekomb. produž. djel. | 1/47 (2,1%) | 0/21 (0%) | |
| Ostalo | 5/47 (10,6%) | 0/21 (0%) | |
| Prisustvo inhibitora | | | |
| Da | 5/47 (10,6%) | 1/21 (4,8%) | 0,430 |
| Ne | 42/47 (89,4%) | 20/21 (95,2%) | |
| DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 125,7 (110,3 - 134,6) | 138,4 (126,3 - 145,3) | 0,038 ['] |
| LB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 60,3 (54 - 68,1) | 70,4 (63,2 - 84) | 0,030 ['] |
| DB DTPA iGF (mL/min/1,73m²) | 63,9 (52,4 - 69,3) | 67,8 (56 - 75,6) | 0,286 |

| | Snižen vitamin D | Uredan vitamin D | P vrijednost |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| eGFR 1 djeca (mL/min/1,73m ²) | 115,2 ±21,3 | 123,9 ±23,2 | 0,251 |
| eGFR 2 djeca (mL/min/1,73m ²) | 77,5 ±10,4 | 86,2 ±9,6 | 0,014 ' |
| eGFR 3 djeca (mL/min/1,73m ²) | 100,4 ±13 | 105,2 ±12,2 | 0,267 |
| eGFR odrasli (mL/min/1,73m ²) | 6 (61 - 78,4) | 95,5 (78,3 - 112,8) | 0,269 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,86 (0,81 - 0,93) | 0,8 (0,75 - 0,89) | 0,035 ' |
| Eritropoetin (IU/L) | 10 (7 - 12) | 7 (6 - 10) | 0,046 ' |
| Vitamin D (nmol/L) | 47 (33,5 - 63,5) | 98 (91 - 125) | <0,001 * |
| PTH (pmol/L) | 3,8 (2,5 - 6,1) | 1,1 (0,1 - 2,9) | 0,002 ' |
| Ureja (S) (mmol/L) | 4,4 (3,9 - 5) | 4,1 (3,4 - 4,8) | 0,142 |
| Kreatinin (S) (mmol/L) | 72 (58,5 - 79,5) | 38,5 (34,8 - 44) | <0,001 ' |
| K (S) (mmol/L) | 4,3 ±0,3 | 4,2 ±0,3 | 0,745 |
| Na (S) (mmol/L) | 140 (139 - 141) | 140 (139 - 141) | 0,437 |
| Cl (S) (mmol/L) | 101,4 ±2,1 | 101,7 ±1,8 | 0,727 |
| Ca ukupni (S) (mmol/L) | 2,4 ±0,1 | 2,4 ±0,1 | 0,816 |
| P (S) (mmol/L) | 1,2 ±0,3 | 1,3 ±0,3 | 0,128 |
| Mg (S) (mmol/L) | 0,9 ±0,1 | 0,9 ±0,1 | 0,982 |
| TP (S) (g/L) | 73 (70 - 76) | 76 (74 - 76,5) | 0,346 |
| Kreatinin (24 U) (mmol/dU) | 13,2 (7,3 - 18,1) | 7,1 (4,9 - 8,9) | 0,003 ' |
| K (24 U) (mmol/dU) | 49,2 ±22,3 | 36,2 ±21,5 | 0,039 * |
| Na (24 U) (mmol/dU) | 141 (101,5 - 182,8) | 114,5 (60,8 - 174,3) | 0,164 |
| Ca uk. (24 U) (mmol/dU) | 3,2 (2,3 - 4,9) | 2,5 (1,1 - 4,3) | 0,093 |
| Mg (24 U) (mmol/dU) | 4,5 ±2 | 3,8 ±2,1 | 0,275 |
| TP (24 U) (mmol/dU) | 0,1 (0,06 - 0,17) | 0,11 (0,07 - 0,14) | 0,551 |
| Klirens kreatinina (ml/min) | 134 (80 - 151) | 117 (80 - 139) | 0,161 |
| KK korig. (ml/min) | 141 (111 - 151) | 151 (151 - 151) | 0,015 * ' |
| Morfološko oštećenje | 4/45 (8,9%) | 1/19 (5,3%) | 0,621 |
| Bez morfološkog oštećenja | 41/45 (91,1%) | 18/19 (94,7%) | |
| DTPA promijenjen | 22/43 (51,2%) | 5/18 (27,8%) | 0,035 |
| DTPA uredan | 21/43 (48,8%) | 13/18 (72,2%) | |
| KK korig. snižen | 4/41 (9,8%) | 0/19 (0%) | 0,047 |
| KK korig. uredan | 37/41 (90,2%) | 19/19 (100%) | |
| Cistatin C povišen | 10/45 (22,2%) | 2/21 (9,5%) | 0,213 |
| Cistatin C uredan | 35/45 (77,8%) | 19/21 (90,5%) | |
| Tubularno oštećenje | 15/43 (34,9%) | 8/19 (42,1%) | 0,587 |
| Bez tubularnog oštećenja | 28/43 (65,1%) | 11/19 (57,9%) | |

* Korišten je t-test za nezavisne uzorke

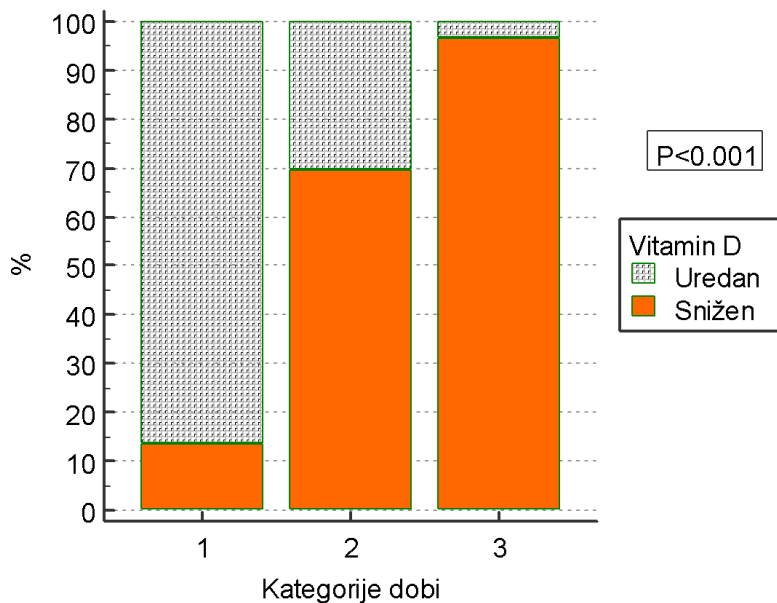
' Korišten je Mann-Whitney U test

+ Korišten je χ^2 (hi-kvadrat) test

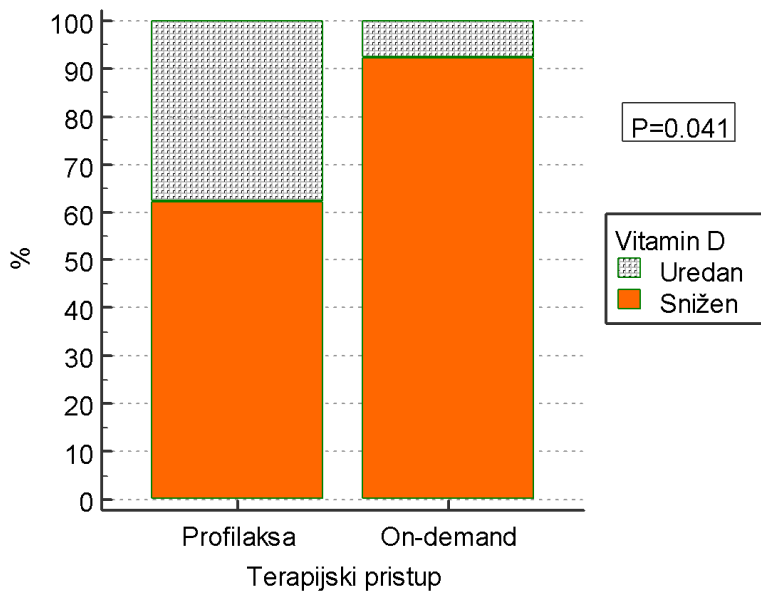
Sniženi vitamin D je statistički značajno češće bio povezan sa starijom dobi (medijan 22 vs 8 godina za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p < 0,001$), statusom odraslog [snižen vitamin D u 15/33 (45,5 %) djece i 32/35 (91,4 %) odraslih; $p < 0,001$], s višim kategorijama dobi [snižen vitamin D u 2/15 (13,3 %) mlađih od 10 godina vs 17/24 (70,8 %) 10-20 godina vs 28/29 (96,6 %) starijih od 20 godina; $p < 0,001$]; Slika 34], višom tjelesnom masom (medijan 70 vs 35 u bolesnika sa sniženim i urednim vitaminom D; $p < 0,001$), višim indeksom tjelesne mase (medijan 22,1 vs 17,1 u bolesnika sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p < 0,001$), višim PV-om (medijan 0,97 vs 0,89 u bolesnika sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,007$), terapijskim pristupom [snižen vitamin D u 34/54 (62,9 %) bolesnika na profilaktičkom i 12/13 (92,3 %) bolesnika *on-demand* načinu liječenja; $p = 0,041$; Slika 35], nižim DTPA iGF (medijan 125,7 vs 138,4 u bolesnika sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,038$), nižim eGFR 2 (medijan 79 vs 87 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,023$), višim cistatinom C (medijan 0,86 vs 0,8 u bolesnika sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,035$), višim eritropoetinom (medijan 10 vs 7 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,046$), višim PTH (medijan 3,8 vs 1,05 u bolesnika sa sniženim i urednim vitaminom D; $p = 0,002$), višim kreatininom (medijan 72 vs 38,5 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p < 0,001$), višim kreatininom u 24-satnom urinu (medijan 13,2 vs 7,05 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,003$), višim kalijem u 24-satnom urinu ($49,2 \pm 22,3$ vs $36,2 \pm 21,5$ za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,039$), te nižim korigiranim klirensom kreatinina (medijan 141 vs 151 za bolesnike sa sniženim i urednim vrijednostima vitamina D; $p = 0,015$).

Dodatno je niži vitamin D kao kontinuirana varijabla bio statistički značajno povezan sa sniženim korigiranim klirensom kreatinina (medijan 30,5 vs 62 za bolesnike sa sniženim vs urednim korigiranim klirensom kreatinina; $p = 0,047$; Slika 18) i promijenjenim DTPA iGF statusom (medijan 65 vs 47 za bolesnike s urednim vs promijenjenim/patološkim DTPA nalazom; $p = 0,035$; Slika 15).

Vitamin D se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na tip hemofilije, gradus bolesti, prisustvo inhibitora, pojedine tipove terapije, morfološko i tubularno oštećenje glomerularne funkcije ($p < 0,05$ za sve navedene analize).



Slika 34. Učestalost sniženog vitamina D u odnosu na kategorije dobi (1 – mlađi od 10 godina; 2 – 10-20 godina; 3 – stariji od 20 godina)



Slika 35. Učestalost sniženog vitamina D u odnosu na terapijski pristup

6. RASPRAVA

6.1 Značajke ispitanika

U ispitivanje uključeno je 73 bolesnika oboljelih od hemofilije A ili B od dječje dobi do mladih odraslih muškaraca do 32 godine života. Medijan dobi bio je 18 godina. Od navedenog broja 34 su bili maloljetni bolesnici (46,6 %), a 39 (63,4 %) bilo je odraslih. U ispitivanje je uključeno više ispitanika s hemofilijom A (75,3 %) u odnosu na hemofiliju B (24,7 %) što se podudara sa zastupljenošću ova dva poremećaja u općoj muškoj populaciji (6). Teški oblik bolesti bio je prisutan u 89 % ispitanika, dok je onih umjerenog i blagog oblika bilo 11 %. Bolesnici s teškim oblikom bolesti češće zahtijevaju medicinsku intervenciju bilo zbog krvarenja, priprema za različite invazivne zahvate i kontrolu primjene lijeka. Ispitanici su bolesnici Centra za hemofiliju Zavoda za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju i Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb.

Glavni kriterij za uključivanje u ispitivanje je prisutna nasljedna koagulopatija, hemofilija A ili B različite težine bolesti i životna dob dječaka i mladih odraslih muškaraca. Raspon dobi bio je od 1 do 32 godine, a ispitanici su za potrebu prikaza rezultata podijeljeni po dobi u 3 kategorije - < 10 godina, 10 – 20 godina i > 20 godina.

Dvije trećine bolesnika liječeno je profilaktički (77,5 %) što je zlatni standard u liječenju hemofilije A i B, dok je liječenje po potrebi prihvaćeno od 22,5 % ispitanika. Liječenje bolesnika s hemofilijom je u 61,6 % bilo rekombinantnim koncentratima FVIII, 28,8 % plazmatskim koncentratima visoke pročišćenosti, a samo 2,7 % rekombinantnim koncentratima produženog djelovanja. Rekombinantni koncentri faktora VIII i FIX proizvedeni su rekombinantnom tehnologijom i nema rizika od prijenosa virusnih bolesti krvlju. U našem istraživanju prisutna je statistički značajna povezanost tipa hemofilije s vrstom terapije. Plazmatski koncentri faktora upotrebljavani su u 61,1 % ispitanika s hemofilijom B i u samo 18,2 % ispitanika s hemofilijom A. Rekombinantni koncentri faktora VIII primjenjivani su u 74,5 % ispitanika s hemofilijom A, a u ispitanika s hemofilijom B u 22,2 %. U našem Centru za hemofiliju ranije je primijenjen rekombinantni koncentrat FVIII u odnosu na FIX, jer je i ranije registriran u Republici Hrvatskoj. Navedeno objašnjava ovu značajnu razliku.

Možemo zaključiti da se većina bolesnika s hemofilijom A liječi rekombinantnim koncentratom FVIII, dok u hemofiliji B prevladava liječenje plazmatskim koncentratima.

Jedna od najznačajnijih komplikacija liječenja hemofilije je razvoj inhibitora na FVIII/FIX (9,32). Prisutnost inhibitora utvrđena je u 9,6 % naših ispitanika i to 5,5 % u hemofiliji A i 22,2 % u hemofiliji B. U hemofiliji A inhibitori na FVIII javljaju se s učestalošću 20-30 % (125). Za razliku od hemofilije A, u hemofiliji B pojavnost inhibitora opisana u literaturi iznosi 3-5% (80). U našoj skupini hemofilije A učestalost inhibitora je niža, a u hemofiliji B visoka i postoji statistički značajna razlika učestalosti inhibitora između hemofilije A i B što je prikazano u tablici 4. To objašnjavamo različitim polimorfizmom molekule FVIII, odnosno FIX, HLA podtipom, načinom liječenja, tipom terapije i različitim upalnim odgovorom i ukupno manjim brojem ispitanika s hemofilijom B. U apsolutnim vrijednostima bilo je 55 ispitanika s hemofilijom A i samo 3 s prisutnim inhibitorima na FVIII. U hemofiliji B bilo je ukupno 18 bolesnika od kojih je 4 imalo inhibitore na FIX.

6.2 Morfološko bubrežno oštećenje analizirano ultrazvukom urotrakta

UZV bubrega i mokraćnog sustava učinjen je svim bolesnicima uključenima u istraživanje, a radi procjene položaja, veličine i oblika bubrega te strukture bubrežnog parenhima. Osim navedenog, UZV-om urotrakta utvrđena je eventualna pojavnost anomalija mokraćnog sustava, a kao jednih od najčešćih prirodnih anomalija u novorođene djece što je uzrok kronične bubrežne bolesti u novorođenčadi (126).

U našem istraživanju 7,5 % bolesnika imalo je patološki nalaz ultrazvuka. Statistički značajna razlika u patološkom nalazu ultrazvuka pronađena je između bolesnika koji imaju hemofiliju A (4 %), naspram gotovo 18 % bolesnika s hemofilijom B uključenih u istraživanje. Nastavno na navedeno, pronađena je i veća učestalost patološkog UZV nalaza u bolesnika s inhibitorima u više od 33 % naspram 5 % onih bez inhibitora. Do sada nema podataka opisanih u literaturi o bolesnicima s hemofilijom B i UZV nalazom bubrega. Poznato je da bolesnici s teškim oblikom hemofilije A i B i prisutnim inhibitorima imaju više i teža krvarenja u velike zglobove, imaju teži stupanj hemofilične artropatije, slabiju mobilnost i značajno slabiju kvalitetu života (127).

Rezultati europske studije Morfini i sur. o ortopedskom statusu bolesnika s hemofilijom (ESOS) pokazali su češću hospitalizaciju u ortopedskim odjelima bolesnika s hemofilijom s inhibitorima, bez obzira na dob, veću invalidnost i lošiji klinički i radiološki nalaza zglobova (128). Prisutnost inhibitora jak je neovisan prediktor intrakranijalnog krvarenja (2,5 puta viši rizik) u bolesnika s hemofilijom i inhibitorima u usporedbi s onima bez inhibitora (129). Krvarenja u bolesnika s

hemofilijom i inhibitorima su teža, složenija pa je svakako moguće da su prisutna u tih bolesnika i u području urotakta, a i često nedetektirana.

Liječenje bolesnika s hemofilijom i inhibitorima je izazovnije, složenije, s češćim komplikacijama, uključujući i krvarenja, pa su dobiveni rezultati uglavnom očekivani (130). Morfološko oštećenje bubrega nije bilo statistički značajno povezano s duljinom trajanja bolesti i nije bilo statistički značajne razlike između djece i odraslih. Nadalje, morfološko oštećenje bubrega nije statistički značajno povezano s tipom hemofilije, iako je bila prisutna veća učestalost morfološkog oštećenja u bolesnika s hemofilijom B 17,6 % u odnosu na 4% u hemofiliji A. Morfološko bubrežno oštećenje nije bilo povezano s težinom bolesti niti načinom liječenja. Navedeno nije prikazano u dosadašnjoj literaturi.

Statistički je značajna povezanost morfološkog oštećenja s tipom terapije. Novije metode liječenja navedene u našem istraživanju pod skupinom „ostalo“ primjenjuju se uglavnom u bolesnika kod kojih je teško kontrolirati bolest primjenom konvencionalne terapije faktorima FVIII i FIX normalnog ili produženog djelovanja, što je razlog statistički značajno visokog postotka od 40 % bubrežnog oštećenja detektirano UZV-om. U prilog tome ukazuje slučaj teške hemofilije B s visokim titrom inhibitora i teškim bubrežnim oštećenjima uslijed tromboembolijskog događaja tijekom liječenja rFVIIa (131).

6.3. Oštećenje glomerularne filtracije

Procjenu glomerularne filtracije iskazali smo određivanjem radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA, korigiranim klirensom kreatinina u 24 satnom urinu i cistatinom C iz krvi.

6.3.1. Radioizotopni klirens s tehnecij-99m-dietilentriamin pentaocetnom kiselinom

Dinamička scintigrafija bubrega radiofarmakom ^{99m}Tc -DTPA pokazala je da je ovom metodom utvrđen najveći postotak bolesnika s patološkim nalazom i onih s blagim odstupanjem bubrežne funkcije od urednih vrijednosti (čak 45,3 %). Navedeno objašnjavamo visokom osjetljivosti metode te činjenicom da su sva, pa i najmanja, odstupanja bilježena kao otklon normalnoj funkciji. Koristi se za evaluaciju glomerularne filtracije, jer nema tubularne sekrecije ili reapsorpcije, i kompletno se filtrira glomerulima (132). Zato smo kao standard prisutnosti bubrežnog poremećaja koristili navedenu metodu. U našem istraživanju DTPA i iGF kao kontinuirana varijabla statistički je značajno negativno korelirao s duljinom trajanja bolesti, tj.

stariji su bolesnici imali niži DTPA i iGF. Prisutna je i statistički značajna razlika u vrijednostima DTPA i iGF između djece i odraslih kao i između analiziranih dobnih skupina.

Kontinuirana varijabla DTPA iGF nije bio statistički značajno povezan ni s tipom hemofilije, težinom bolesti, prisutnošću inhibitora kao ni s načinom liječenja. Dodatno je statistički značajno korelirao s manjom tjelesnom masom, nižom tjelesnom visinom, nižim vrijednostima cistatina C, višim vrijednostima vitamina D, nižom urejom, nižim kreatininom, nižim ukupnim kalcijem u 24 satnom urinu, višim serumskim fosforom te višim klirensom kreatinina.

Bolesnici s patološkim u usporedbi s promijenjenim/urednim nalazom DTPA imali su značajno češće više vrijednosti eritropoetina.

Hamed i sur. odredili su DTPA u 40-ero djece s hemofilijom A i utvrdili 47,5 % djece sa sniženom glomerularnom filtracijom usprkos normalnoj ureji i kreatininu, dok je u dvoje djece bio snižen klirens kreatinina što je sukladno našim rezultatima (133).

6.3.2. Korigirani klirens kreatinina

Korigirani klirens kreatinina statistički je značajno negativno korelirao s duljinom trajanja bolesti, odnosno stariji bolesnici su imali niži korigirani klirens kreatinina. Autori Rowe i sur. određivali su klirens kreatinina u različitim dobnim skupinama longitudinalno i u svakog ispitanika mjeren je tri i više puta (134). Rezultati su pokazali značajan pad klirensa kreatinina s dobi i objasnili da se radi o starenju bubrega, a ne uvijek o bolesti bubrega u podlozi.

U radu Benedik-Dolničar analizirala je medicinsku dokumentaciju 182 bolesnika s hemofilijom A i B s pitanjem hematurije i bubrežne funkcije u dobi u rasponu 2 – 57 godina s prvom pojavom hematurije ispod 26 godina (93). Od navedenog broja bolesnika u 32 je utvrđena hematurija, a u 29 od navedenih provedena je obrada radi procjene bubrežne funkcije. Korištena je metoda klirens kreatinina u 24-satnom urinu te proteinurija u 24-satnom urinu. U samo 3 bolesnika (10,3 %) utvrđena je snižena vrijednost klirensa kreatinina od kojih jedan ima dijabetičku nefropatiju, jedan boluje od Duchenneove mišićne distrofije i u jednog je klirens snižen zbog nepoznatog uzroka (93). Navedena vrijednost slična onoj dobivenoj u našem radu u kojoj je snižena vrijednost klirensa kreatinina bila pronađena u svega 6,3 %, ali u istraživanje su uključeni svi bolesnici s hemofilijom neovisno o njihovom statusu hematurije.

U našem radu korigirani klirens kreatinina nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na tip hemofilije i težinu bolesti i nije bio statistički značajno povezan s prisutnošću inhibitora, načinom liječenja ni s tipom terapije.

U svom radu Šalek i sur. računali su brzina glomerularne filtracije na temelju tri formule - jednostavne, kreatinin bazirane jednadžbe po Schwartzu, cistatin C bazirane jednadžbe i kreatinin - cistatin C bazirane jednadžbe u 36 djece s umjerenom i teškom hemofilijom A i B. Učinjena je usporedba između navedenih metoda i predloženo je uključiti izračun glomerularne filtracije u rutinsko praćenje bolesnika s hemofilijom (117).

6.3.3. Cistatin C

U radu nije bilo statistički značajne korelacije cistatina C s duljinom trajanja bolesti, tipom i težinom bolesti. Nadalje, cistatin C nije statistički značajno povezan s prisustvom inhibitora, načinom liječenja i tipom terapije. Statistički značajna razlika bila je prisutna u udjelu bolesnika s povišenim cistatinom C u odnosu na način liječenja, tj. povišen cistatin C u bolesnika na profilaktičkoj terapiji (22,2 %) u usporedbi s onima liječenima po potrebi (0 %). Jasnog objašnjenja za navedenu statističku razliku ne nalazimo te je potrebno daljnje istraživanje u navedenom području na većim kohortama bolesnika. Udio bolesnika s povišenim cistatinom C nije se statistički značajno razlikovao između bolesnika s hemofilijom A i B.

6.4. Procjena tubularne funkcije bubrega

Radi procjene tubularne funkcije bubrega svim bolesnicima prikupljen je 24-satni urin i u njemu određena proteinurija uz mjerenje elektrolita u skupljenom urinu – kalcija, natrija, kalija, magnezija, što je i standard opisan u literaturi (135). Prema dobivenim rezultatima većina, tj. skoro 2/3 ispitanika, imala su urednu tubularnu funkciju, a oko trećina klinički beznačajno promijenjenu. Tek jedan ispitanik (1,5 %) imao je patološki nalaz 24-satnog urina. Niske vrijednosti kalija u 24-satnom urinu statistički su značajne u bolesnika s prisutnim tubularnim poremećajem u odnosu na one s urednom tubularnom funkcijom. Navedeno susrećemo kod uzimanja nekih lijekova i u hipoaldosteronizmu (136). Nije bilo statistički značajne razlike u dobi, tipu hemofilije i gradusu bolesti između bolesnika s poremećenom i urednom tubularnom funkcijom. Bolesnici s prisutni tubularnim poremećajem imali su statistički značajno niže vrijednosti kalija u 24satnom urinu.

6.5. Međuodnos pojedinih tipova bubrežnog oštećenja

Mjerenjem radioizotopnog klirensa ^{99m}Tc -DTPA utvrđeno je najviše bolesnika s otklonom bubrežne funkcije (poremećen nalaz u 45,3 % bolesnika), dok je mjerenjem poremećaja tubularne funkcije utvrđen poremećen nalaz u 36,9 %. Poremećen nalaz bubrežne funkcije koji se očitovao povišenim cistatinom C bio je u 17,4 % ispitanika. Analizom bubrega UZV-om utvrđeno je oštećenje u 7,5 %. Utvrđivanjem klirensa kreatinina (snižen u 6,3 %) najmanji postotak bolesnika je imao znakove bubrežnog oštećenja.

6.6. Poremećaj eritropoetina u oboljelih od hemofilije

Vrijednosti eritropoetina bile su unutar referentnih raspona u većine ispitanika (92,6 %), dok je 4,4 % imalo snižene, a 2,9 % povišene vrijednosti eritropoetina. Statistički značajna povezanost pronađena je između viših vrijednosti eritropoetina i hemofilije B te viših vrijednosti eritropoetina i prisutnošću patološkog DTPA iGF i sniženih vrijednosti vitamina D.

U radu Beverborg i sur., kao i u našem radu, eritropoetin se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na dob i dobne kategorije, a u našem radu dodatno ni u odnosu na gradus bolesti, prisustvo inhibitora, terapijski pristup i tipove terapije (137).

6.7. Poremećaji vitamina D i paratireoidnog hormona u oboljelih od hemofilije

U našem istraživanju veći postotak ispitanika imao je snižene vrijednosti vitamina D, dok su uredne vrijednosti vitamina D bile u samo 30,9 % ispitanika. Navedeni rezultati sukladni su onima koje su u svom radu dobili Abbasnezhad i sur (138). Oni su u svom istraživanju u djece s hemofilijom utvrdili snižene vrijednosti vitamina D, za razliku od odraslih bolesnika s hemofilijom koji su imali uredan vitamin D (138). Bitno je naglasiti da postoje sezonske varijacije u koncentraciji vitamina D. Backx i suradnici u svom istraživanju na 52 atletičara proveli su mjerenje koncentracije vitamina D u intervalu svaka 3 mjeseca te su zaključili da su najviše vrijednosti izmjerene krajem ljeta, a najniže krajem zime (139). Öberg i suradnici pokazali su utjecaj promjene životnog stila na koncentraciju vitamina D u 589 adolescenata u razdoblju od 2 godine. Kod mladića pojačano izlaganje sunčevom svjetlu bilo je značajno povezano s višim koncentracijama izmjerenog vitamina D dok je u djevojaka smanjeni unos vitamina i minerala u obliku dodataka prehrani bio značajno povezan s nižim vrijednostima vitamina D (140).

U našem istraživanju, većina bolesnika (67,6 %), imala je uredne vrijednosti PTH, dok je 19,1% imalo snižene, a 13,2 % povišene vrijednosti PTH. PTH se nije statistički značajno razlikovao u

odnosu na tip hemofilije, gradus bolesti, prisustvo inhibitora, terapijski pristup, pojedine tipove terapije, te na morfološko, tubularno ili oštećenje glomerularne funkcije.

6.8. Prednosti i nedostaci ovog istraživanja

Budući da je hemofilija rijetka, nasljedna bolest od koje oboljevaju samo dječaci, maleni je broj oboljelih i sukladno tome je i mali broj ispitanika uključen u naše istraživanje. Konkretno, mali broj ispitanika bio je prisutan u stanovitim skupinama kao primjerice svega 5 ispitanika u skupini s patološkim nalazom UZV bubrega i svega 4 ispitanika sa sniženim korigiranim klirensom. To je ujedno i najveći nedostatak našeg istraživanja. Navedeno može i utjecati na statističku značajnost naših rezultata.

Dodatno, nedostatak istraživanja je u tom što je riječ o presječnom, a ne prospektivnom istraživanju.

Prednost istraživanja je u tome što je po prvi puta provedeno opsežno istraživanje o bubrežnom oštećenju u djece i mladih odraslih bolesnika s hemofilijom. Prema do sada dostupnim literaturnim podacima u navedenoj populaciji nije provedeno istraživanje takvog opsega s tolikim brojem ispitanika i ispitivanih parametara bubrežnog oštećenja, s obzirom na to da je riječ o rijetkoj bolesti. Disertacija je osvijestila potrebu za ranom analizom i otkrivanjem eventualnog bubrežnog oštećenja u djece i mladih s hemofilijom te ukazala važnost dobivenih rezultata koji bi bili primjenjivi u kliničkoj praksi. Disertacija je postavila temelj budućem stvaranju nacionalnih smjernica nefrološkog praćenja bolesnika s hemofilijom.

Zaključno, multicentrična prospektivna istraživanja na većem uzorku mogla bi potvrditi statističku značajnost naših rezultata.

7. ZAKLJUČAK

1. Najveća učestalost poremećaja parametara bubrežne funkcije utvrđena je mjerenjem radioizotopnog klirensa s ^{99m}Tc -DTPA i to kod 45,3 % ispitanika. Mjerenjem parametara tubularne funkcije nađeno je odstupanje kod 36,9 % ispitanika, a nešto manje mjerenjem vrijednosti cistatina C koji je bio povišen u 17,4 % ispitanika. UZV analizom urotakta morfološko oštećenje bilo je prisutno u 7,5 %, a najmanje odstupanje od normale utvrđeno je pomoću pretrage korigiranog klirensa kreatinina koji je bio snižen u 6,3 % ispitanika. Svi ispitanici su bili bez klinički evidentne bubrežne bolesti, s normalnim vrijednostima serumskog kreatinina i ureje.
2. Bubrežno oštećenje utvrđeno mjerenjem parametara tubularne funkcije, određivanjem cistatina C, eritropoetina, analizom UZV urotakta, mjerenjem korigiranog klirensa kreatinina i ^{99m}Tc -DTPA nisu bili statistički značajno povezani s tipom i težinom hemofilije.
3. Statistički je značajna povezanost morfološkog oštećenja bubrega na UZV s prisutnim inhibitorima na FVIII/IX. Oštećenje je prisutno u 4,9 % bolesnika bez inhibitora i 33,3 % bolesnika s inhibitorima.
4. Korigirani klirens kreatinina i ^{99m}Tc -DTPA kao kontinuirane varijable bubrežnog oštećenja statistički su značajno negativno korelirale s duljinom trajanja bolesti.
5. Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti različitih tipova bubrežnog oštećenja između djece i odraslih i između različitih dobnih kategorija.
6. Postoji statistički značajna povezanost između povišenog cistatina C s profilaktičkom primjenom terapije.
7. Prisutna je statistički značajna povezanost morfološkog oštećenja s tipom terapije (morfološko oštećenje prisutno u 40 % bolesnika na „ostaloj“ terapiji).
8. Više vrijednosti eritropoetina bile su statistički značajno povezane s hemofilijom B, s prisustvom patološkog DTPA iGF i sniženim vitaminom D.
9. Poremećen nalaz DTPA iGF statistički je značajno korelirao sa sniženim kalcijem i fosforom u 24-satnom urinu. Tubularni poremećaj statistički je značajno korelirao sa sniženim kalcijem u 24-satnom urinu, dok je sniženi korigirani klirens kreatinina statistički značajno korelirao sa sniženim magnezijem i ukupnim proteinima u 24-satnom urinu. Izlučivanje ostalih ispitivanih elektrolita u 24-satnom urinu bilo je uredno.

8. SAŽETAK

Učestalost i vrsta oštećenja bubrežne funkcije u djece i mladih odraslih s hemofilijama A i B

Uvod: Stupanj bubrežnog oštećenja u djece i mladih odraslih ispitanika s hemofilijom nepoznat je i nedovoljno istražen. Svrha ovog rada je istražiti učestalost bubrežnog oštećenja u ispitanika s hemofilijom A/B laboratorijskim, ultrazvučnim i metodama nuklearno medicinske dijagnostike. Svi su ispitanici bili bez simptoma bubrežnog oštećenja s normalnim vrijednostima kreatinina i ureje.

Metode: U istraživanje je uključeno 73 muška ispitanika s hemofilijom A ili B. Od toga 34 mlađih do 18 godina i 39 odraslih muškaraca do 32 godine liječenih u KBC Zagreb. Metode procjene bubrežnog oštećenja bile su ultrazvuk bubrega, dinamička scintigrafija bubrega, mjerenje korigiranog klirensa kreatinina, cistatina C, eritropoetina i procjena tubularne funkcije bubrega pomoću parametara iz 24-satnog urina (kreatinin, klirens kreatinina, proteinurija, kalciurija, natriurija, kaliurija, magnezurija).

Rezultati: Najveća učestalost poremećene bubrežne funkcije utvrđena je mjerenjem radioizotopnog klirensa s $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ i to u 45,3% ispitanika. Mjerenjem poremećaja tubularne funkcije nađeno je odstupanje od normale u 36,9 % ispitanika, a povišeni cistatin C utvrđen je u 17,4 % ispitanika. UZV analizom urotrakta morfološko oštećenje bilo je prisutno u 7,5% ispitanika. U svega 6,3% ispitanika bio je snižen klirens kreatinina. Statistički je značajna povezanost morfološkog oštećenja bubrega s prisutnim inhibitorima na FVIII/FIX. Oštećenje je prisutno u 4,9 % bolesnika bez i 33,3 % bolesnika s inhibitorima. Osim toga, statistički je značajna povezanost morfološkog oštećenja s tipom terapije i prisutno je u 40% bolesnika na „ostaloj terapiji“.

Zaključak: Kao najbolja metoda za procjenu pa i najmanjeg otklona bubrežne funkcije od normale u djece i mladih odraslih s hemofilijom utvrđena je metoda dinamičke scintigrafije bubrega. Mjerenje DTPA iGF i u našem istraživanju potvrdilo je ranije dokazanu visoku osjetljivost i specifičnost.. Analizom ROC krivulje vidi se kako različite metode procjene bubrežnog oštećenja ne posjeduju dobra diskriminatorna svojstva za prepoznati ispitanike s poremećenim DTPA iGF.

9. SUMMARY

Frequency and type of renal damage in children and young adults with haemophilia A and B

Zrinko Šalek, 2025

Introduction: The extent of kidney damage in children and young adults with haemophilia is not well studied and a lot is still unknown. The aim of this study is to evaluate the incidence of kidney damage in subjects with haemophilia A/B using laboratory, ultrasound, and nuclear medicine diagnostic methods. None of the subjects had renal damage symptoms and all of them had normal creatinine and urea values.

Methods: We included 73 male subjects with haemophilia A or B. Among them, 34 were minors, while 39 were young adults, all treated in UHC Zagreb. To estimate renal damage ultrasound, dynamic renal scintigraphy, corrected creatinine clearance, cystatin C, erythropoietin, and 24 urine excretion to evaluate tubular renal function were performed. All subjects were examined, and blood samples and 24-hour urine were collected (creatinine, creatinine clearance, proteinuria, calcuria, natriuria, kaliuria, magnesuria).

Results: The highest prevalence of impaired renal function was determined by measuring the radioisotope clearance with ^{99m}Tc-DTPA in 45,3% of the subjects. Tubular function measurement discovered a deviation in 36,9% of subjects, and elevated cystatin C was found in 17,4% of subjects. Urinary tract imaging damage showed morphological abnormalities in 7,5% of subjects. Only 6,3% of the subjects had decreased creatinine clearance. There was a statistically significant association between morphological kidney damage and the presence of FVIII/FIX inhibitors. Damage was present in 4,9% of patients without and 33,3% of patients with inhibitors. Additionally, there was a statistically significant association between morphological damage with the type of therapy and was present in 40% of patients treated with "other" therapy.

Conclusion: Dynamic renal scintigraphy was established as the best method for assessing even the smallest renal function deviation in children and young adults with haemophilia. DTPA iGF measurement was also in our research shown to be highly sensitive and specific. The ROC curve analyses showed that the different methods of kidney damage assessment do not have good discriminatory characteristics for recognizing subjects with impaired DTPA iGF.

10. LITERATURA

1. Brettler DB, Chuansumrit A, Isarangkura P, Heijnen L, Kasper CK, Kernoff PBA, i sur. Prevention and control of haemophilia: Memorandum from a joint WHO/WFH meeting. *Bull World Health Organ.* 1991;69(1):17–26.
2. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol.* 1998;59(4):288–94.
3. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, i sur. Haemophilia. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1).
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, i sur. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1–158.
5. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, i sur. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):542–6.
6. Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, Le B, Buckner TW. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2020;26(3):487–93.
7. Ljung RCR. Prevention and management of bleeding episodes in children with hemophilia. *Pediatr Drugs.* 2018;20(5):455–64.
8. Kabel AM. Bleeding disorders: Insights into aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Hematol Disord.* 2014;1(1):22–6.
9. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: A review. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):737–44.
10. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, i sur. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935–9.
12. Carcao M. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):727–34.
13. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: Age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1850–4.
14. Ljung RCR. Prenatal diagnosis of haemophilia. *Baillieres Clin Haematol.* 1996;9(2):243–57.
15. Saxena R, Ranjan R. Prenatal diagnosis of hemophilia A and B. *J Mol Biol Mol Imaging.* 2014;1(2):1–6.

16. Gouw SC, Van Den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, i sur. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046–55.
17. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: Pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorbidity*. 2011;1(1):51–9.
18. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: A literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019;17(5):378–84.
19. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H. Iliopsoas hematomas in people with hemophilia: Diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2020;0(0):803–9.
20. Price VE, Hawes SA, Chan AKC. A practical approach to hemophilia care in children. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2007;12(5):381–3.
21. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia care in the pediatric age. *J Clin Med*. 2017;6(5):1–13.
22. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: The role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438–43.
23. Conway JH. Initial presentations of pediatric hemophiliacs. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(6):589.
24. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(2):196–200.
25. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112(2):264–74.
26. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):44–9.
27. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112–21.
28. Hassab HM, Abdel Ghany H, Rizk H. Quality of life and clinical assessment of joint health in children with Hemophilic Arthropathy. *Blood*. 2016;128(22):4972–4972.
29. O’Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, i sur. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):1–8.
30. Fischer K, Carlsson KS, Petrini P, Holmström M, Ljung R, Van Den Berg HM, i sur. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: Comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129–36.
31. Mancuso ME, Holstein K, O’Donnell JS, Lobet S, Klamroth R. Synovitis and joint health in patients with haemophilia: Statements from a European e-Delphi consensus study. *Haemophilia*. 2023;29(2):619–28.

32. Giordano P, Franchini M, Lassandro G, Faienza MF, Valente R, Molinari AC. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):1–5.
33. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: Emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):1–13.
34. Šalek SZ, Benson GM, Elezović I, Krenn V, Ljung RCR, Morfini M, i sur. The need for speed in the management of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2011;17(1):95–102.
35. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev.* 2021;50.
36. Allain JP. Dose requirement for replacement therapy in hemophilia A. *Thromb Haemost.* 1979;42(3):825–31.
37. Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus.* 2012;10(2):165–8.
38. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, i sur. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2020;190(5):684–95.
39. 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):535–44.
40. Bago M, Butkovic A, Preloznik Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, i sur. Depressive symptoms and adherence to prophylaxis in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia. *Haemophilia.* 2020;26(4):161–7.
41. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev.* 2004;18(2):101–13.
42. Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pozzoli E, Santagostino E. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: The results after seven years of follow-up. *Haematologica.* 2009;94(5):687–92.
43. Le Quellec S. Clinical evidence and safety profile of emicizumab for the management of children with hemophilia a. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:469–81.
44. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Therapiemöglichkeiten der Hämophilie. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(47):791–8.
45. Lassandro G, Amoruso A, Giordano P. Present and future of pediatric hemophilia treatment. *Int J Pediatr Neonatal Care.* 2016;2(1).
46. Graf L. Extended half-life factor VIII and factor IX preparations. *Transfus Med Hemotherapy.* 2018;45(2):86–91.
47. Müller J, Goldmann G, Marquardt N, Pöttsch B, Oldenburg J. Extended half-life factor VIII/factor IX products: Assay discrepancies and implications for hemophilia management. *Hamostaseologie.* 2020;40(S 01):S15-S20.

48. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol.* 2019;186(3):400–8.
49. 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 Haematol.* 2019;102(2):111–22.
50. Young G. Nonfactor therapies for hemophilia. *HemaSphere.* 2023;7(6):e911.
51. Ellsworth P, Ma A. Factor-mimetic and rebalancing therapies in hemophilia A and B: The end of factor concentrates? *Hematology.* 2021;2021(1):219–25.
52. Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, i sur. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia.* 2021;27(3):340–50.
53. Drygalski A von. Beyond factor replacement therapy: New and experimental agents for hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2023;21(1):46–8.
54. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia.* 2022;28(Suppl 4):103–10.
55. Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1629–37.
56. Funding E, Rix M. Emicizumab in haemophilia A with inhibitors and end-stage renal disease. *ISTH Congress Abstracts.* 2022 [pristupljeno 04.05.2024.]. Dostupno na: <https://abstracts.isth.org/abstract/emicizumab-in-haemophilia-a-with-inhibitors-and-end-stage-renal-disease/>
57. Kjellef SL, Østergaard H, Greisen PJ, Hermit MB, Thorn K, Hansen BG, i sur. Mim8 - a next-generation FVIII mimetic bi-specific antibody - potently restores the hemostatic capacity in hemophilia a settings in vitro and in vivo. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):96–96.
58. Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, Kjellef S, Henriksen A, Lorenzen N, i sur. A factor VIIIA-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. *Blood.* 2021;138(14):1258–68.
59. Regling K, Callaghan MU, Sidonio Jr R. Managing severe hemophilia A in children: Pharmacotherapeutic options. *Pediatr Heal Med Ther.* 2022;13:27–35.
60. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, i sur. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood.* 2019;134(22):1973–82.
61. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Šalek SZ, Wang M, i sur. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol.* 2023;200(2):229–39.
62. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: Early termination of the multiple-dose, dose-escalating Phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia.* 2022;28(5):702–12.

63. Swan D, Mahlangu J, Thachil J. Non-factor therapies for bleeding disorders: A primer for the general haematologist. *eJHaem*. 2022;3(3):584–95.
64. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology*. 2019;2019(1):1–8.
65. George LA. Hemophilia gene therapy comes of age. *Blood Adv*. 2017;1(26):2591–9.
66. Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):407–14.
67. Batty P, Lillicrap D. Advances and challenges for hemophilia gene therapy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R95–101.
68. Heo Y-A. Etranacogene dezaparvovec: First approval. *Drugs*. 2023;83(4):347–52.
69. Blair HA. Valoctocogene roxaparvovec: First approval. *Drugs*. 2022;82(14):1505–10.
70. Andersen BR, Terry WD. Gamma G4-Globulin antibody causing inhibition of clotting factor VIII. *Nature*. 1968;217(5124):174–5.
71. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology*. 2002;105(1):9–19.
72. Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M, Gilles JG, Laub R, Jacquemin M, i sur. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost*. 1997;77(1):80–6.
73. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. *Thromb Res*. 2018;168:20–7.
74. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, i sur. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol*. 2013;160(2):153–70.
75. Astermark J. FVIII inhibitors: Pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015;125(13):2045–51.
76. Brackmann HH, Lenk H, Scharer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia*. 1999;5(3):203–6.
77. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, Van Den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood*. 1995;86(3):983–8.
78. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–44.
79. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, i sur. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676–84.
80. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, i sur. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578–89.

81. Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A, Coppéré B, Ninet J, Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(4):407–9.
82. Mannucci PM. Viral safety of coagulation factor concentrates: Memoirs from an insider. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):630–3.
83. Xiao H, Chen J, Wang J, Li J, Yang F, Lu H. Antiviral therapy for HCV in hemophilia A patients with HIV-1 co-infection. *Med (United States)*. 2019;98(30):1–5.
84. Spanoudaki A, Papadopoulos N, Trifylli EM, Koustas E, Vasileiadi S, Deutsch M. Hepatitis C virus infections in patients with hemophilia: Links, risks and management. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:2301–9.
85. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B, Cicatello B, Jackson D, Hoffman R, i sur. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(6):703–10.
86. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, i sur. Mortality among males with hemophilia: Relations with source of medical care. *Blood*. 2000;96(2):437–42.
87. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A clinical review. *Curr Treat options Pediatr*. 2019;5(3):223–35.
88. Dalinka MK, Lally JF, Rancier LF, Mata J. Nephromegaly in hemophilia. *Radiology*. 1975;115(2):337–40.
89. Abdulmalik M, Hafiz A, Mustapha M. Bilateral pelvic kidneys in a haemophiliac. *Niger J Basic Clin Sci*. 2021;18(1):46.
90. Davis KA, Stanek JR, Dunn AL. Screening urinalysis demonstrates that haematuria is a frequent finding in persons with haemophilia treated at a paediatric haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2019;25(5):782–8.
91. Prentice CRM, Lindsay RM, Barr RD, Forbes CD, Kennedy AC, Monicol GP, i sur. Renal complications in haemophilia and christmas disease. *Qjm*. 1971;40(1):47–61.
92. Small M, Rose PE, McMillan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, i sur. Haemophilia and the kidney: Assessment after 11-year follow-up. *Br Med J*. 1982;285(6355):1609–11.
93. Benedik-Dolničar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemophilia*. 2007;13(5):489–92.
94. Beck P, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. *Clin Radiol*. 1972;23(3):349–54.
95. Hans- Göran Tiselius. Etiology and investigation of stone disease. *Eur Urol*. 1998;33(1):1–7.
96. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44(6):709–13.
97. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1990;24(3):205–10.

98. Milošević D, Batinić D. Urolitijaza u dječjoj dobi. *Paediatr Croat.* 2002;46(Suppl 1):33–5.
99. Oguić R, Dimec D, Markić D. Urolitijaza – prevencija, dijagnostika i liječenje. *Medicina.* 2004;42(40):95–102.
100. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol.* 2003;70(6):410–2.
101. Vodanović M, Lucijanić M, Zupančić Šalek S, Pećin I. Prevalence of and risk factors for urolithiasis in Croatian patients with hemophilia. *Int J Hematol.* 2021;113(5):656–61.
102. Verghese P, Darrow S, Kurth MH, Reed RC, Kim Y, Kearney S. Successful management of factor IX inhibitor-associated nephrotic syndrome in a hemophilia B patient. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):823–6.
103. Ewenstein BM, Takemoto C, Warriar I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, i sur. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood.* 1997;89(3):1115–6.
104. Gourdeau R, Denton RL. Steroids and hemophilia. *Bibl Haematol.* 1970;34(34):65–8.
105. Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, Warriar 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(2):101–5.
106. Wyatt CM. Kidney disease and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2017;25(1):13–6.
107. Fine DM, Fogo AB, Alpers CE. Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol.* 2008;28(6):545–55.
108. Wu DS-H, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):557–61.
109. Meyer N, Cooper W, Kirwan P, Garsia R, Dunkley S, Gracey DM. Primary membranous glomerulonephritis with negative serum PLA2R in haemophilia A successfully managed with rituximab – case report and review of the literature. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):1–6.
110. Josipović J, Katačić D, Pavlović D. Dijabetička nefropatija: Dijagnostika, prevencija i liječenje *Nefrologija. Medix.* 2013;19(107/108):200–6.
111. Dholakia AM, Howarth FH. The urinary tract in haemophilia. *Clin Radiol.* 1979;30(5):533–8.
112. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
113. Zheng H, Wang H, Zhou Z, Cai H, Liang J, Qin Y, et al. End stage renal failure patients with hemophilia treated with peritoneal dialysis: A case series. *Kidney Int reports.* 2022;7(12):2639–46.
114. Sertić J. Katalog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

115. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(11):1619–21.
116. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–53.
117. Šalek Z, Šapina M, Kramarić K, Milošević D, Bilić E. Estimation of the glomerular filtration rate in children with hemophilia. *Acta Clin Croat*. 2022;61(3):395–402.
118. O'Neill WC. Renal relevant radiology: Use of ultrasound in kidney disease and nephrology procedures. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):373–81.
119. Hansen K, Nielsen M, Ewertsen C. Ultrasonography of the kidney: A pictorial review. *Diagnostics*. 2015;6(1):2.
120. Paliwalla M, Park K. A practical guide to urinary tract ultrasound in a child: Pearls and pitfalls. *Ultrasound*. 2014;22(4):213–22.
121. Banker H, Sheffield EG, Cohen HL. Nuclear renal scan. *StatPearls*. 2024 [pristupljeno 04.05.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732471>
122. Cunha JP. Draximage DTPA [Internet]. 2024 [pristupljeno 04.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.rxlist.com/draximage-dtpa-drug.htm#description>
123. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, i sur. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):BP31-6.
124. Klein R, Razavi S, Memon R, Zuckier LS. An electronic technetium-99m-diethylenetriaminepentaacetic acid glomerular filtration rate spreadsheet with novel embedded quality assurance features. *Nucl Med Commun*. 2019;40(1):30–40.
125. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418–35.
126. Richter-Rodier M, Lange AE, Hinken B, Hofmann M, Stenger RD, Hoffmann W, et al. Ultrasound screening strategies for the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ultraschall der Medizin*. 2012;33(7):333–8.
127. Kenet G, Chen Y-C, Lowe G, Percy C, Tran H, von Drygalski A, i sur. Real-world rates of bleeding, factor VIII use, and quality of life in individuals with severe haemophilia A receiving pProphylaxis in a prospective, noninterventional study. *J Clin Med*. 2021;10(24):5959.
128. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606–12.

129. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39–45.
130. Hermans C, Giangrande PLF, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, i sur. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: Implications of new treatment options. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):219.
131. Milošević D, Bilić E, Batinić D, Poropat M, Štern-Padovan R, Galić S, et al. Renal thromboembolism during treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in a child with hemophilia B with factor IX inhibitors. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):2–5.
132. Santos J, La Salette Martins. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol*. 2015;4(3):345–53.
133. Hamed AA, Shalaby MH, El-Kinawy NS, Elamawy AA, Abd El-Ghany SM. Renal abnormalities among Egyptian children with hemophilia A using renal scintigraphy: Relation to risk factors and disease severity. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(5):478–86.
134. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The Effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31(2):155–63.
135. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170–3.
136. Kim HW, Park JT, Yoo T-H, Lee J, Chung W, Lee K-B, i sur. Urinary potassium excretion and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):330–40.
137. Grote Beverborg N, Verweij N, Klip IT, van der Wal HH, Voors AA, van Veldhuisen DJ, i sur. Erythropoietin in the general population: Reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125215.
138. Abbasnezhad A, Habibi M, Abdolkarimi B, Zare S, Moghadam EF, Choghakhori R. Serum concentrations of vitamin d, calcium, phosphorus and trace minerals in adults and children with haemophilia a: Association with disease severity, quality of life, joint health and functional status. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2020;14(1):56–71.
139. Backx E, van der Avoort C, Tieland M, Maase K, Kies A, van Loon L, i sur. Seasonal variation in vitamin D status in elite athletes: A longitudinal study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2017;27(1):6–10.
140. Öberg J, Jorde R, Almås B, Nielsen CS, Gerds TA, Cashman KD, i sur. Vitamin D status during adolescence and the impact of lifestyle changes: 2 years' follow-up from the Fit Futures study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(3):e1029–39.
141. Cigula Kurajica V, Vogrinc Ž, Mlinarić A, Galić S. Određivanje referentnog intervala cistatina C za djecu. *Biochem Medica*. 2018;28(Suppl 1):158–9.

11. ŽIVOTOPIS

Zrinko Šalek rođen je 29.12.1989. godine u Zagrebu. Pohađao je osnovnu školu u Samoboru i opću gimnaziju u Samoboru. Diplomirao je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad pisao je iz teme pedijatrijske hematologije i onkologije.

Pripravnički staž obavljao je u KBC Sestre milosrdnice.

Nakon rada u ambulanti obiteljske medicine u Bregani te rada u Zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije u travnju 2016. godine zaposlio se u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb. Specijalistički ispit položio je u studenom 2021. godine i od tada radi kao specijalist pedijatar u Zavodu za hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.

Sudjelovao je u akademskom obrazovanju studenata medicine kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju i na Katedri za pedijatriju, a od akademske godine 2016./2017. do danas nastavnik je kolegija Temelji liječničkog umijeća na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te modula Hitna stanja i Kliničko prosuđivanje.

Od 2015. godine student je Dokorskog poslijediplomskog studija Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Autor je više znanstvenih radova iz područja pedijatrijske hematologije i onkologije te je aktivni sudionik brojnih domaćih i međunarodnih skupova.

U listopadu 2022. odlazi na edukaciju u centar izvrsnosti *Princess Máxima Center for Pediatric Oncology* u Utrechtu, Nizozemska gdje se usavršavao iz područja hemofilije i transplantacije krvotvornih matičnih stanica u djece što su ujedno i njegova uža područja interesa.

PRILOZI - NORMALNE VRIJEDNOSTI ANALIZIRANIH VARIJABLI (114,141)

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) – plazma

Referentni interval:

- Djeca: 24,0 - 33,0 s
- Odrasli: 24,0 - 33,0 s

Cistatin C – serum

Referentni interval:

- Djeca: 0,61 – 1,08 mg/L
- Odrasli: 0,61 – 0,95 mg/L

Eritropoetin (EPO) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 4 – 33 IU/L
- Odrasli: 4 – 33 IU/L

Faktor zgrušavanja VIII (F VIII) – plazma

Referentni interval:

- Djeca: 0,50 – 1,50 kIU/L
- Odrasli: 0,50 – 1,50 kIU/L

Faktor zgrušavanja IX (F IX) – plazma

Referentni interval:

- Djeca: 0,55 – 1,63 kIU/L
- Odrasli: 0,55 – 1,63 kIU/L

Fibrinogen – aktivnost – plazma

Referentni interval:

- Djeca: 0,50 – 1,50 g/L
- Odrasli: 0,50 – 1,50 g/L

Fosfat anorganski (P) – serum

Referentni interval:

- Novorođenčad: 1,56 – 3,08 mmol/L
- Starija dojenčad: 1,58 – 2,54 mmol/L
- Djeca 8 – 13 godina: 1,11 – 1,73 mmol/L
- Djeca 14 – 15 godina: 1,01 – 1,64 mmol/L
- Djeca 16 – 18 godina: 0,83 – 1,42 mmol/L
- Odrasli: 0,79 – 1,42 mmol/L

Kalcij ukupni (Ca uk.) – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca: 2,50 – 7,50 mmol/dU
- Odrasli: 2,50 – 7,50 mmol/dU

Kalcij ukupni (Ca uk.) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 2,16 – 2,63 mmol/L
- Odrasli: 2,14 – 2,53 mmol/L

Kalij (K) – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca: 25 – 125 mmol/dU
- Odrasli: 25 – 125 mmol/dU

Kalij (K) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 3,6 - 5,0 mmol/L
- Odrasli: 3,9 - 5,1 mmol/L

Kloridi (Cl) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 97 - 108 mmol/L
- Odrasli: 97 - 108 mmol/L

Klirens kreatinina – serum

Referentni interval:

- Djeca 5-7 dana: 39,0 – 62,2 mL/min
- Djeca 1-2 mjeseca: 53,0 – 76,2 mL/min
- Djeca 3-4 mjeseca: 76,3 – 95,4 mL/min
- Djeca 5-8 mjeseci: 63,9 – 112,0 mL/min
- Djeca 9-12 mjeseci: 70,1 – 104,0 mL/min
- Djeca 3-6 godina: 120 – 140 mL/min
- Djeca 7-10 godina: 127 – 144 mL/min
- Djeca 11-13 godina: 124 – 149 mL/min
- Odrasli M: 97 – 137 mL/min

Korigirani klirens kreatinina – serum

Formula: **korrigirani klirens kreatinina = $U \times V/S \times 1,73/TP$**

U - koncentracija kreatinina u urinu (umol/L)

V - minutni volumen urina (mL/min)

S – koncentracija kreatinina u serumu (umol/L)

1,73 - prosječna tjelesna površina odrasle osobe

TP - tjelesna površina (m²)

Kreatinin – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca: 7,1 – 17,1 mmol/dU
- Odrasli M: 7,1 – 17,1 mmol/dU

Kreatinin – serum

Referentni interval:

- Novorođenčad: 2,15 – 104 μmol/L
- Dojenčad: 9,71 – 81,8 μmol/L
- Djeca 8 – 13 godina: 46 – 80 μmol/L
- Dječaci 14 – 18 godina: 60 – 104 μmol/L
- Odrasli M: 79 – 125 μmol/L

Magnezij (Mg) – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca: 3,0 – 5,0 mmol/dU
- Odrasli: 3,0 – 5,0 mmol/dU

Magnezij (Mg) – serum

Referentni interval:

- Djeca 0 – 7 godina: 0,65 – 1,03 mmol/L
- Djeca 8 – 18 godina: 0,74 – 0,97 mmol/L
- Odrasli > 20 godina: 0,65 – 1,05 mmol/L

Natrij (Na) – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca 0 – 11 mjeseci: 0,3 – 3,5 mmol/dU
- Djeca 1 – 15 godina: 40 – 180 mmol/dU
- Djeca \geq 16 godina i odrasli: 40 – 220 mmol/dU

Natrij (Na) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 137 - 146 mmol/L
- Odrasli: 137 - 146 mmol/L

Paratireoidni hormon (PTH) – serum

Referentni interval:

- Djeca: 1,6 – 7,2 pmol/L
- Odrasli: 1,6 – 7,2 pmol/L

Procjena glomerularne filtracije (eGFR) – serum

Referentni interval:

- Djeca: > 60 mL/min/1.73 m²
- Odrasli: > 60 mL/min/1.73 m²

Proteini ukupni (TP) – 24-satni urin

Referentni interval:

- Djeca: < 0,15 g/dU
- Odrasli: < 0,15 g/dU

Proteini ukupni (TP) – serum

Referentni interval:

- Novorođenčad: 45,2 – 68,6 g/L
- Djeca 8 – 18 godina: 67 – 81 g/L
- Odrasli: 66 – 81 g/L

Protrombinsko vrijeme – plazma

Referentni interval:

- Djeca: > 70
- Odrasli: > 70

Ureja - serum

Referentni interval:

- Djeca: 2,8 – 8,3 mmol/L
- Odrasli: 2,8 – 8,3 mmol/L

Vitamin D (25-hidroksi vitamin D) – serum

Referentni interval:

- Djeca - manjak:< 50 nmol/L
- Djeca – suboptimalni status: 50 – 75 nmol/L
- Djeca – dovoljna količina: 75 – 250 nmol/L
- Odrasli – manjak:< 50 nmol/L
- Odrasli – suboptimalni status: 50 – 75 nmol/L
- Odrasli – dovoljna količina: 75 – 250 nmol/L