

# Evaluacija upitnika o sklonosti krvarenju na hrvatskom jeziku za von Willebrandovu bolest

---

Milović, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:928876>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ema Milović**

**Evaluacija upitnika o sklonosti krvarenju na hrvatskom jeziku za  
von Willebrandovu bolest**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti pri Kliničkom bolničkom centru Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis kratica**

ABO – antitijela krvne grupe

ADAMTS13 – disintegrin i metaloproteinaza (engl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, otkrivena 13. po redu)

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

DDAVP – dezmopresin

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

ELISA – enzimski povezani imunosorbentni test (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

FIX – faktor zgrušavanja IX

FVIII – faktor zgrušavanja krvi VIII

FX – faktor zgrušavanja X

GP – glikoprotein

HMWM – multimeri visoke molekularne mase (engl. high molecular weight multimers)

ISTH-BAT – Internacionalno društvo za trombozu i hemostazu – upitnik o sklonosti krvarenju (engl. International society for thrombosis and hemostasis, Bleeding assesment tool)

KKS – kompletna krvna slika

LIA – test lateks aglutinacije (engl. Latex immunoassay)

MLPA – metoda višestrukog umnažanja vezanih sondi (engl. multiplex-ligation dependent probe amplification)

PCR – polimerazna lančana reakcija (engl. polymerase chain reaction)

PFA – test funkcije trombocita (engl. . Platelet Function Assay)

PV – protrombinsko vrijeme

VWB – von Willebrandova bolest

VWF – von Willebrandov faktor

VWF:RCo – von Willebrand Ristocetin kofaktor test

WPB – Weibel-Palade tjelešca (engl. Weibel-Palade bodies)

Tablica sadržaja

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Von Willebrandov faktor .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Von Willebrandova bolest .....</b>	<b>3</b>
1.2.1	Podjela von Willebrandove bolesti .....	4
1.2.2	Klinička prezentacija von Willebrandove bolesti .....	5
1.2.3	Dijagnostika von Willebrandove bolesti.....	5
1.2.4	Liječenje von Willebrandove bolesti .....	8
<b>1.3</b>	<b>Upitnici o sklonosti krvarenju .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>HIPOTEZA .....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>CILJEVI RADA.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>RASPRAVA.....</b>	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>ZAHVALE.....</b>	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>27</b>
<b>10</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>31</b>

## SAŽETAK

Evaluacija upitnika o sklonosti krvarenju na hrvatskom jeziku za von Willebrandovu bolest Ema Milović, 2022.

Uvod: Von Willebrandova bolest je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje zbog kvantitativnih ili kvalitativnih poremećaja sinteze von Willebrandovog faktora. Oblici bolesti u kojima nastaje kvalitativni poremećaj VWF su tip 2A, 2B, 2N i 2M, dok kvantitativni poremećaj VWF čine tip 1 i 3. Upitnik o sklonosti krvarenju (engl. Bleeding Assessment Tool, BAT) je standardizirani upitnik s 14 kategorija za retrospektivnu procjenu simptoma poremećaja krvarenja. Cilj: Prikazati imaju li bolesnici s dokazanom von Willebrandovom bolešću više bodova u upitniku o sklonosti krvarenju od zdrave populacije, a sekundarno prikazati i usporediti bodove u upitniku s različitim tipovima von Willebrandove bolesti. Ispitanici i metode: U studiju su retrospektivno uključeni bolesnici s postavljenom dijagnozom VWB koji se kontroliraju u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Kao kriterij za uključivanje korišteni su rezultati laboratorijskih testova iz njihove medicinske dokumentacije. Kontrolna skupina odabrana je individualnim usklađivanjem po dva zdrava ispitanika iz opće populacije koji su s ispitanicima podudarni po spolu i dobi. Rezultati: Od 37 bolesnika s potvrđenom VWB i 75 zdravih kontrola, u grupi bolesnika s VWB 24 (64,9%) ispitanika bilo je ženskog, a 13 (35,9%) muškog spola. Medijan (raspon) bodova u grupi bolesnika s VWB (12, 3-29) je bio značajno viši od medijana (raspona) bodova grupe zdravih ispitanika (2, 0-13),  $p < 0,001$ . Razlika je bila jasna i kod usporedbe broja bodova u skupini žena s VWB (12,5, 1-29) i zdravih ispitanica (2, 0-13), te također i muškaraca s VWB (12, 3-24) i zdravih ispitanika (2, 0-8). Medijan (raspon) bodova bolesnika s tipom 1 VWB ( $n=20$ ) je bio 9,5 (1-24), s tipom 2 ( $n=6$ ) 8,5 (4-29), dok je bolesnicima s tipom 3 ( $n=8$ ) medijan bio 18,5 (14-26). Usporedba bodova između žena i muškaraca s VWB pokazala je da žene imaju medijan (raspon) ukupnog broja bodova 13 (1-29), a muškarci 12 (3-24). Kod žena s VWB je najčešće opisan poremećaj krvarenja tijekom menstruacije i krvarenja kod vađenja zuba. Kada se izuzmu kategorija menoragije u žena, najčešće zastupljeno u oba spola s VWB je bilo krvarenje kod vađenja zuba (38% u skupini žena i 43% kod muškaraca). Sljedeći simptom po učestalosti u žena je bilo krvarenje u kožu (25%), a u muškaraca epistaksa (29%). Pozitivna prediktivna vrijednost testa za otkrivanje VWB u žena iznosi 79,17%, a negativna iznosi 89,36%. Kod muškaraca pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 73,33%, a negativna 91,67%. Specifičnost upitnika za žene je 89,36%, a osjetljivost 79,17%. Kod muškaraca su specifičnost i osjetljivost upitnika 84,62%. Zaključak: Von Willebrandova bolest često ostaje neprepoznata što može dovesti do pojave ozbiljnih krvarenja koja bi se pravodobnim postavljanjem dijagnoze i odgovarajućim liječenjem mogla spriječiti. Korištenje standardiziranih testova za procjenu krvarenja može olakšati postavljanje sumnje, a time i na postavljanje dijagnoze von Willebrandove bolesti. ISTH BAT za samostalno ispunjavanje na hrvatskom jeziku se pokazao kao vrlo dobar alat probira za prepoznavanje bolesnika s von Willebrandovom bolesti. Ključne riječi: Von Willebrandova bolest, Von Willebrandov faktor, Upitnik o sklonosti krvarenju

## SUMMARY

Evaluation of the bleeding assessment tool in the Croatian language for von Willebrand's disease  
Ema Milović, 2022.

**Introduction:** Von Willebrand's disease is the most common inherited blood clotting disorder that occurs due to quantitative or qualitative disorders of von Willebrand factor synthesis. The forms of the disease in which a qualitative disorder of VWF occurs are type 2A, 2B, 2N and 2M, while the quantitative disorder of VWF consists of types 1 and 3. The Bleeding Assessment Tool (BAT) is a standardized questionnaire with 14 categories for retrospective assessment symptoms of bleeding disorders.

**Objective:** To show whether patients with proven VWD have higher scores in the questionnaire on the bleeding tendency of the healthy population, and secondary to show and compare the scores in the questionnaire with different types of VWD.

**Subjects and methods:** The study retrospectively analysed patients diagnosed with VWD who were followed at the Department of Hematology of the Zagreb Clinical Hospital Center. The control group consisted of the match-paired healthy individuals. Two healthy subjects from the general population were matched to each patients by the gender and age.

**Results:** Out of 37 patients with confirmed VWD and 75 healthy controls, in the group of patients with VWD 24 (64.9%) subjects were female and 13 (35.9%) were male. The median (range) of scores in the group of patients with VWD (12, 3-29) was significantly higher than in the group of healthy subjects (2, 0-13),  $p < 0.001$ . The difference was also clear when comparing the number of points in the group of women with VWB (12.5, 1-29) and healthy subjects (2, 0-13), and also men with VWB (12, 3-24) and healthy subjects (2, 0-8). The median (range) score of patients with type 1 VWB ( $n=20$ ) was 9.5 (1-24), in type 2 ( $n=6$ ) 8.5 (4-29), while in type 3 ( $n=8$ ) the median was 18.5 (14-26). Comparison of scores between women and men with VWD showed that women have a median (range) of total points of 13 (1-29), and men 12 (3-24). In women with VWD menorrhagia and bleeding during tooth extraction were most commonly described. When the category of menorrhagia in women is excluded, the most common symptom of bleeding in both sexes with VWD was bleeding during tooth extraction (38% in the group of women and 43% in men). The next most frequent symptom in women was bleeding into the skin (25%), and epistaxis in men (29%). When using the cut-off value of 6 for women and 4 for men, the positive predictive value of the BAT for detecting VWD in women is 79.17%, while the negative predictive value is 89.36%. In men, the positive predictive value is 73.33%, while the negative predictive value is 91.67%. The specificity of the questionnaire for women is 89.36%, and the sensitivity is 79.17%. In men, the specificity and sensitivity of the questionnaire is 84.62%.

**Conclusion:** VWD often remains unrecognized, which can lead to serious bleeding that could be prevented with timely diagnosis and appropriate treatment. The use of standardized tests to assess bleeding may facilitate suspicion. and thus the diagnosis of VWD. The ISTH BAT for self-completion in Croatian has proven to be a very good screening tool for identifying patients with von Willebrand disease.

**Key words:** Von Willebrand disease, Von Willebrand factor, Questionnaire on bleeding tendency

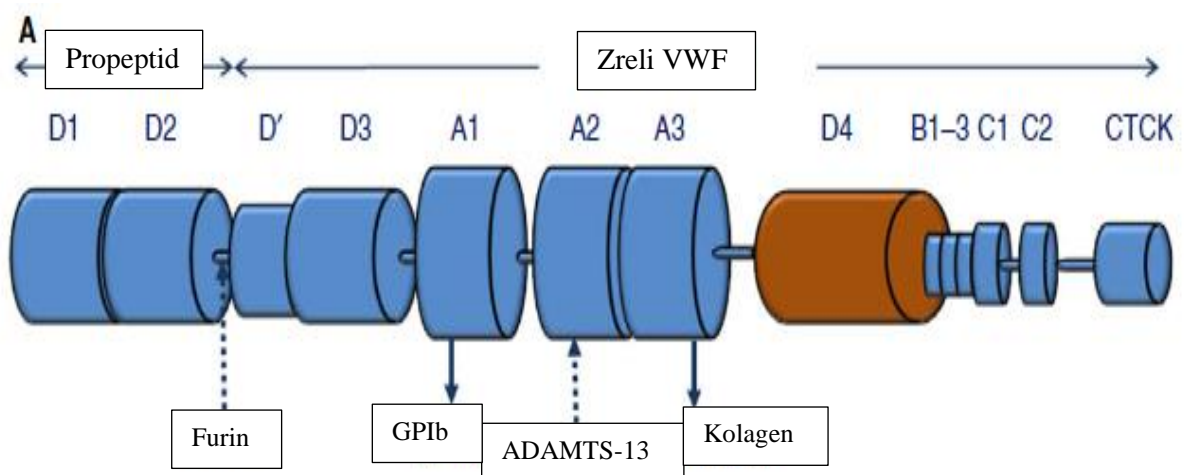
# 1 Uvod

## 1.1 Von Willebrandov faktor

Von Willebrandov faktor je multimerički glikoprotein koji ima važnu ulogu u primarnoj hemostazi kroz adheziju trombocita na oštećeni endotel. Ujedno je i nosač faktora koagulacije VIII (FVIII) (1).

Gen za VWF nalazi se na 12. kromosomu, a faktor se sintetizira u endotelu i megakariocitima (2). VWF pohranjuje se u Weibel – Palade tjelešcima (engl. Weibel – Palade bodies - WPB) i  $\alpha$  granulama. Kao polipeptid u endoplazmatskom retikulumu sastoji se od domena A do D uz pozicije za vezanja. Signalni peptid se reže nakon čega se VWF dimerizira i prelazi u Golgijevo tijelo. Ondje, stimuliran niskim pH i visokim koncentracijama  $Ca^{2+}$ , prelazi u multimerni oblik povezujući se disulfidnim mostićima (3). Nakon posttranslacijske modifikacije, faktor prolazi kroz proces multimerizacije (4), uz dodatne modifikacije poput glikolizacije i adicije ABO grupa (5). VWF u tubularnoj konformaciji pohranjuje se u WPB koja, kada su vezana za endotelnu membranu, podižu pH na 7.4 zbog čega se gubi tubularna konformacija VWF i on se pretvara u duge niti. Nakon sekrecije multimeri su proteolizirani proteazom ADAMTS13 poznatom kao von Willebrand proteaza za uklanjanje faktora. ADAMTS13 je metaloproteaza koji sadrži cink koji cijepa VWF (3).

Klirens VWF nije u potpunosti jasan no prema dosadašnjim saznanjima smatra se da makrofazi slezene i jetre čiste cirkulirajući VWF (6).



Slika 1.: Prikaz organizacije von Willebrandovog faktora prema South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. J Thromb Haemost 2018; 16:6–18 (7).



Tablica 1: prikaz defekata VWF uz objašnjenje mehanizma nastanka poremećaja prema tipovima VWB. ADAMTS-13 označava metaloproteinazu (engl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, otkrivena 13. po redu). Tablica napravljena prema podacima iz Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):701-2. doi: 10.1056/NEJMc1616060. PMID: 28199817 (3).

<b>Defekt VWF</b>	<b>Mehanizam nastanka poremećaja</b>	<b>Tip VWB</b>
<b>Null aleli</b>	Nema sinteze faktora	Tip 3
<b>Null aleli</b>	Smanjena sinteza faktora	Tip 1
<b>Pogrešne mutacije (engl. Missense)</b>	Retencija VWF intracelularno ili pojačan klirens	Tip 1
<b>Pogrešne mutacije u D3 i A2 domeni</b>	Poremećaj multimerizacije	Tip 2A
<b>Pogrešne mutacije u CK domeni</b>	Poremećaj dimerizacije	Tip 2A
<b>Pogrešne mutacije u A2 domeni</b>	Pojačana proteoliza s ADAMTS13	Tip 2A
<b>Pogrešne mutacije u A1 domeni</b>	Pojačano spontano vezanje GPIb $\alpha$	Tip 2B
<b>Pogrešna mutacija u A1 domeni</b>	Smanjena adhezija trombocita ili vezanja za kolagen bez gubitka multimera	Tip 2M
<b>Pogrešne mutacije u D'D3 domeni</b>	Smanjeno vezanje faktora VIII	Tip 2N

VWF cirkulira u plazmi u neaktivnoj formi pri čemu nema interakciju s trombocitima (3). Uloga VWF u hemostazi je višestruka. Pri ozljedi endotela dolazi do oštećenja pri kojem se iz subendotela izlaže kolagen. VWF veže kolagen subendotela domenom A1-A3 pri čemu se odmotava (3),(8). Glikoprotein Iba (GpIb $\alpha$ ) veže se na izloženu A1 domenu VWF pri čemu omogućuje adheziju trombocita. Osim toga, kolagen receptori na trombocitima također vežu kolagen u subendotelu (3). Adhezijom i kotrljanjem trombocita po endotelu glikoprotein II $\beta$ /III $\alpha$  (GpII $\beta$ /III $\alpha$ ) veže se na C1 domenu VWF pri čemu u konačnici nastaje trombocitni čep (9), (10). Preko D' – D3 domena VWF veže FVIII pri čemu ga aktivira. Aktiviran FVIII aktivira faktore koagulacije X i IX (FX i FIX) koji uz kalcij stvaraju fibrinski ugrušak (11). Osim adhezije i agregacije trombocita, produljuje poluživot FVIII (10),(12).

Uloga VWF u primarnoj hemostazi je u adheziji trombocita, dok u sekundarnoj čini bitan korak stabilizacijom faktora VIII. Faktor VIII je inaktiviran proteolizom uz aktiviran protein C pri čemu je 15 puta brža inaktivacija faktora ukoliko nije vezan za VWF (12).

## 1.2 Von Willebrandova bolest

Von Willebrandova bolest (VWB) je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje zbog kvantitativnih ili kvalitativnih poremećaja sinteze von Willebrandovog faktora (VWF).

Prevalencija VWB procijenjena je na 0,82% iako je broj pojedinaca koji su prepoznati mnogo manji pa je tada prevalencija 66-100 slučajeva na milijun ljudi (13). Budući da bolest može imati blagu kliničku prezentaciju, često ostaje neprepoznata i nedijagnosticirana. Podjednako se javlja kod muškaraca i žena, iako se ženama i djevojkama zbog specifičnih simptoma pojačanog menstrualnog krvarenja i ostalih simptoma vezanih za ginekološki sustav bolest češće dijagnosticira. Težina simptoma ovisi o aktivnosti VWF i FVIII, te vrsti kvalitativnog poremećaja VWF, a što je određeno vrstom i tipom mutacije, te o zahvaćanju oba ili samo jednog alela.

### 1.2.1 Podjela von Willebrandove bolesti

Von Willebrandova bolest nastaje kao posljedica kvantitativnog ili kvalitativnog poremećaja VWF. Oblici bolesti u kojima nastaje kvalitativni poremećaj VWF su tip 2A, 2B, 2N i 2M, dok kvantitativni poremećaj VWF čine tip 1 i 3 pri čemu je tip 1 parcijalno, a tip 3 gotovo kompletno deficijentan. (10) Tip 1 čini 70 do 80% slučajeva, tip 2 oko 20%, dok je tip 3 vrlo rijedak (<5%) (3).

Tip 1 VWB predstavlja kvantitativni poremećaj kojeg obilježava smanjenje serumske koncentracije VWF-a koji je u svojoj sintezi i obliku normalan. Tip 1C je subtip bolesti s povećanom eliminacijom VWF (14). Bolesnici s tip 1 VWB najčešće imaju mukokutana krvarenja srednje do srednje teškog oblika, u žena je također specifična i menoragija (14).

Tip 2 VWB kvantitativni je poremećaj strukture VWF pri čemu postoje razlike ovisno o defektima strukture VWF i nemogućnosti vezanja trombocita i FVIII. Tip 2A karakterizira smanjena adhezija trombocita i defekt multimera VWF velike molekulske mase što se prezentira proizvodnjom manjih multimera koji nemaju jednaku učinkovitost vezanja trombocita. Bolesnici s VWB tipa 2A imaju simptome slične kao i kod tipa 1 no kod njih su zabilježena jača i teža krvarenja nego u tipu 1 (15). Tip 2B ima pojačanu funkciju vezanja VWF-a za glikoprotein Ib (GPIb) receptor na trombocitu, zbog kojeg se VWF spontano veže za slobodne trombocite i uzrokuje trombocitopeniju, te također aktivira metaloproteinazu ADAMTS13 (engl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, otkrivena 13. po redu) koja VWF razlaže na manje multimere, koji tada nemaju dovoljno dobru funkciju aktivacije trombocita (10). Zbog pojačanog vezanja i pritom povećane razgradnje VWF, uz simptome slične tipu 1, kod tipa 2B karakteristična je i trombocitopenija koja se može pojačati terapijom dezmozpresinom, infekcijama ili trudnoćom (10).

Tip 2M uzrokovan je smanjenom interakcijom VWF s kolagenom ili trombocitima uz normalan multimerski uzorak, a tip 2N smanjenim vezanjem VWF na faktor VIII (16).

Tip 3 je najrjeđi i ujedno i najteži oblik bolesti kod kojeg postoji gotovo kompletan manjak serumskog VWF (10).

### 1.2.2 Klinička prezentacija von Willebrandove bolesti

Klinička slika VWB varira ovisno o tipu no većinom se prezentira krvarenjima u kožu i sluznice; epistaksom, učestalom pojavom hematoma, produljenim krvarenjem iz manjih rana, gastrointestinalnim krvarenjima te obilnim menstrualnim krvarenjem (17). U djece s VWB najčešći simptomi su učestala pojava hematoma i epistaksa (18).

Angiodisplazije se često javljaju kod bolesnika s VWB, iako patofiziologija njihovog nastanka nije u potpunosti razjašnjena. Najčešće se javljaju u bolesnika starije dobi s tipom 2 ili 3 VWB te se prezentiraju ozbiljnim krvarenjima (19). U žena s VWB najčešći simptom predstavlja menoragija uz visoku prevalenciju krvarenja i iz ovarijskih cista te postpartalna krvarenja (20). Kroz brojne studije prikazano je da se simptomi krvarenja mogu pojačati kroz godine, pogotovo kod tipa 2 zbog funkcionalnog deficita proteina iako je s godinama došlo do porasta razine antigena VWF (21). S druge strane razina VWF raste s dobi, tako da jedan dio bolesnika postiže gotovo uredne vrijednosti VWF (21).

### 1.2.3 Dijagnostika von Willebrandove bolesti

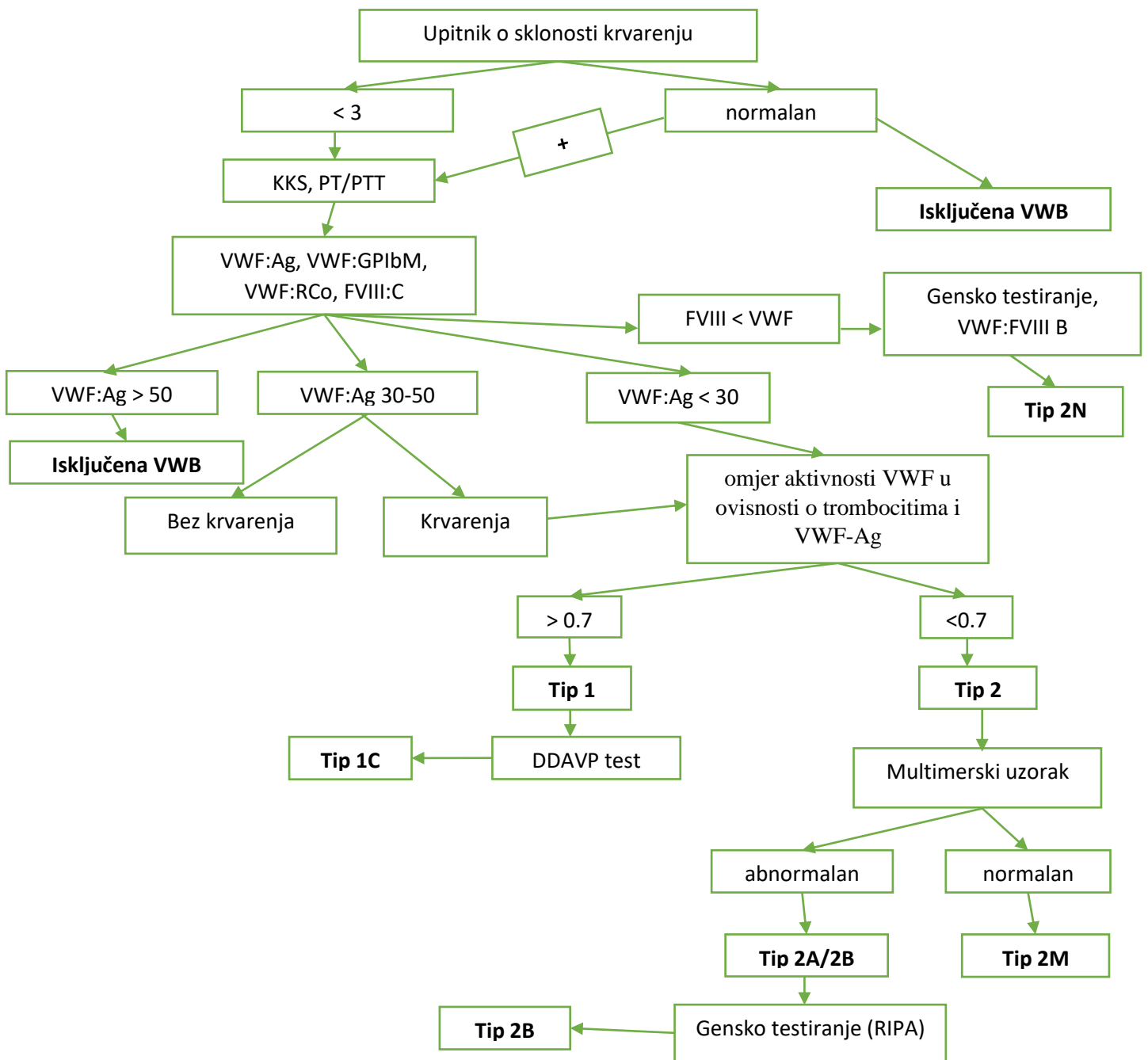
Sumnja na poremećaj krvarenja u bolesnika određuje se osobnom i obiteljskom anamnezom i fizikalnim pregledom. U postupku probira koristi se i upitnik o krvarenju. Kod osnovane sumnje na poremećaj krvarenja indicirana je laboratorijska obrada koja se sastoji od kompletne krvne slike, mjerenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), protrombinskog vremena (PV) i aktivnosti fibrinogena. U većine bolesnika s VWB APTV, PV i fibrinogen biti će uredni, ali se time eliminiraju drugi poremećaji krvarenja (14). Testovi funkcije trombocita (engl. Platelet Function Assay, PFA) i vrijeme krvarenja pokazatelji su poremećaja u primarnoj hemostazi i biti će produženi u bolesnika s VWB.

Daljnja obrada sastoji se od utvrđivanja koncentracije VWF antigena (VWF-Ag), aktivnosti VWF glikoproteina IbM (aktivnost u ovisnosti o trombocitima), te koagulacijske aktivnosti faktora VIII (17).

Dijagnozu VWB karakterizira aktivnost VWF manja od 0.30 IU/ml. U slučaju vrijednosti VWF između 0.30 i 0.50 IU/ml bolesnici se klasificiraju kao niski VWF.

Razine VWF-Ag određuju se enzimskom imunokemijskom analizom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) ili lateks imunokemijskom metodom (engl. latex immunoassay – LIA). Normalan raspon je između 50 i 200 IU/dl (10). Aktivnost VWF može se odrediti probama za vezanje ristocetinom aktiviranog VWF-a za GpIb (VWF:GPIbR) kod kojeg se ne moraju koristiti trombociti već su zamijenjeni rekombinantnim GpIb fragmentom (15). Osim te tehnike, aktivnost VWF određuje se ristocetinskom aktivnosti VWF-a (VWF:RCo) pri čemu se koristi antibiotik ristocetin koji aktivira VWF da aglutinira trombocite. VWF:RCo je smanjen kod tipa 1 VWB, još više smanjen u tipu 2, a kod tipa 3 se ne može ni izmjeriti. (22) Novija metoda određivanja aktivnosti VWF-a je i korištenje GPIb fragmenta s mutacijom poboljšanja funkcije (engl. Gain-of-function mutation) kojom mutirani GPIb sam potiče spontano vezanje VWF (15).

Prema omjeru aktivnosti VWF i VWF-Ag postavlja se razlika između tipa 1 i 2. Ovaj omjer je kod bolesti tipa 1 najčešće  $> 0.7$ , a kod tipa 2  $< 0.7$ . Dodatnim testovima mogu se razlikovati podtipovi bolesti. Tip 2A ima smanjenu aktivnost VWF uz gubitak multimera visokomolekularne mase (HMWM – high molecular weight multimers), dok tip 2B pokazuje pojačano vezanje za glikoprotein Ib $\alpha$  (GPIb $\alpha$ ) (23). Genetska testiranja su omogućila dijagnozu tipa 2B i 2N VWB (17). Gen za VWF nalazi se na dugom kraku 12. kromosoma i sastoji se od 52 egzona koji kodiraju 2813 aminokiselina. Pogrešne (engl. missense) mutacije su karakteristične za tipove 1 i 2, dok su besmislene (engl. nonsense) mutacije, delecije ili insercije dominantne u tipu 3 (24). Standardnim PCR (polymerase chain reaction) i DNA sekvencioniranjem ne mogu detektirati veće heterozigotne delecije zbog čega pri genetskoj analizi metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (multiplex ligation-dependent amplification – MLPA) (25). Genetska testiranja omogućuju diferencijaciju tipova 2A i 2M, te razlikovanje tipa 2N od hemofilije A (15).



Slika 2.: Algoritam dijagnoze VWB po najnovijim smjericama 2021. od strane Američkog društva za hematologiju, Internacionalnog društva za trombozu i hemostazu, Nacionalne zaklade za hemofiliju, te Svjetske federacije za hemofiliju. „+“ označava pozitivnu obiteljsku anamnezu. Razine VWF-a prikazane su kao 30 do 50 zbog jednostavnosti, odnosi se na razine između 0.30 i 0.50 IU/ml. Algoritam je prikazan prema radu James, Paula D et al. “ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease.” Blood advances vol. 5,1 (2021): 280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265 (17).

Tablica 2: Prikaz tipičnih laboratorijskih testova za podtipove VWB. N – normalno, ↓ - sniženo, ↓↓ - značajno sniženo. Prikazano prema Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):596-600. doi: 10.1182/hematology.2019000064. PMID: 31808831; PMCID: PMC6913428 (15).

	Normalno	Tip 1	Tip 1C	Tip 2A	Tip 2B	Tip 2M	Tip 2N	Tip 3
VWF:Ag	N	↓↓	↓↓	N, ↓ ili ↓↓	N, ↓ ili ↓↓	↓ ili ↓↓	N ili ↓	Nema
VWF:RCo/VWF:Ag	N	N	N	↓↓	↓ ili ↓↓	↓↓	N	Nema
FVIII/VWF:Ag	N	N	N	N	N	N	↓↓	N
Broj trombocita	N	N	N	N	N ili ↓	N	N	N

#### 1.2.4 Liječenje von Willebrandove bolesti

Zbog varijabilnosti kliničke slike liječenje može biti komplicirano te se terapijski pristup prilagođava svakom bolesniku individualno. Lokalne mjere uključuju topikalne lijekove poput primjene topikalnog humanog trombina ili fibrinskih ljepila (26).

Inhibitori fibrinolize poput aminokaproične i traneksamične kiseline posebno su korisni kod krvarenja u kožu i sluznice. Traneksamična kiselina ima prednost nad dezmpresinom kod bolesnica s obilnim menstrualnim krvarenjem (10),(23).

Dezmpresin (DDAVP) odnosno analog humanog antidiuretskog hormona potiče oslobađanje VWF pohranjenog u endotelnim stanicama. Najuspješniji je u primjeni kod tipa 1 i 2A (27). Daje se intravenski ili intranazalno u dozama od 150 do 300 mcg. Kontraindiciran je za tip 2B VWB zbog moguće trombocitopenije, osim toga ne koristi se u bolesnika mlađih od 2 godine te bolesnika s aktivnom kardiovaskularnom bolesti. U trudnoći dezmpresin nije kontraindiciran osim u slučaju preeklampsije (23). Prije terapijske primjene dezmpresina

potrebno je bolesnicima dati testnu dozu od 0.3 µg/kg intravenski nakon čega se prati odgovor aktivnosti VWF i FVIII (14).

Koncentrati VWF/FVIII koriste se kod bolesnika s obilnim krvarenjima svih tipova VWB te kao profilaksa za one podvrgnute operacijama. Daju se u dozama 40 do 60 IU/kg za sve tipove pri umjerenim krvarenjima, a veće doze (50 do 80 IU/kg) za obilna krvarenja svakih 8 do 12 sati do 7 dana (10).

Korištenje rekombinantnog humanog VWF, koji inducira stabilizaciju FVIII, pokazalo je odlične rezultate u liječenju bolesnika s obilnim krvarenjima (28).

Bolesnicima s čestim i obilnim krvarenjima daje se periodična dugotrajna profilaksa s koncentratom VWF (23).

Tablica 3.: prikaz vrste i načina primjene koncentrata von Willebrandovog faktora, po uzoru na Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326 (23).

Oblici VWF koncentrata	Primjena
<b>VWF/FVIII koncentrat (deriviran iz plazme)</b>	Intravenska primjena, tipična doza 40-80 IU/kg
<b>VWF koncentrat (deriviran iz plazme)</b>	Intravenska primjena, tipična doza 40-80 IU/kg (u hitnim stanjima potrebno dodati FVIII ukoliko su niske koncentracije FVIII)
<b>VWF koncentrat (rekombinatni)</b>	40-80 IU/kg tipična doza

U bolesnika s niskim VWF (između 0.3 i 0.5 IU/ml) koji imaju simptome pojačanog krvarenja, ali nemaju potvrđenu VWB koristi se ista terapija kao i za tip 1 – dezmopresin i alternativno traneksamična kiselina u dozi 1g 3 do 4 puta dnevno (3).



### 1.3 Upitnici o sklonosti krvarenju

Upitnici o sklonosti krvarenju (engl. Bleeding Assessment Tool, BAT) nastali su kroz suradnju Nacionalne Organizacije za Hemofiliju (National Hemophilia Foundation), Internacionalnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH) te Kansas Medical centra (17).

ISTH-BAT (International Society for Thrombosis and Hemostasis – Bleeding Assessment Tool) je standardizirani upitnik čije ispunjavanje traje 10-20 minuta s 14 kategorija za retrospektivnu procjenu simptoma poremećaja krvarenja. Ispitivane kategorije uključuju epistaksu, krvarenje u kožu, krvarenje iz manjih rana, u usnu šupljinu, iz gastrointestinalnog trakta, hematurija, krvarenje pri vađenju zuba, pri kirurškim zahvatima, menoragija, postporođajno krvarenje, krvarenje u mišić, u zglobovima, u središnjem živčanom sustavu te ostala krvarenja. Svaki simptom se boduje s 0 do 4 boda, nakon čega se bodovi zbrajaju, uz iznimku kod krvarenja u središnjem živčanom sustavu gdje su mogući bodovi 0, 3 ili 4. Više od 4 boda u muškaraca i više od 6 bodova u žena povezani su s povišenim rizikom krvarenja i von Willebrandovom bolesti (29). Broj bodova ovisi o učestalosti prijavljenih simptoma te težini epizode krvarenja. Više bodova se dodjeljuje pri epizodama krvarenja koja su zahtijevala liječničku konzultaciju ili medicinske intervencije (30).

Upitnik o sklonosti krvarenju koristi se u službenim ISTH smjernicama kao probir za VWB i poremećaja funkcije trombocita. ISTH-BAT može razlikovati bolesnike s nasljednim poremećajima funkcije trombocita od kontrola dok manje učinkovito razlikuje bolesnike s poremećajem funkcije trombocita od bolesnika s tip 1 VWB (31).

Tablica 4 .: Prikaz radova koji su proučavali uspješnost Upitnika o sklonosti krvarenju i kratki prikaz zaključaka.

<b>Radovi</b>	<b>Zaključak</b>
<b>Mittal N, Naridze R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. Haemophilia, 2015 (32)</b>	Razlika značajne i trivijalne povijesti krvarenja u djece. Razlikuje djecu s većim rizik za poremećaje krvarenja od opće populacije. Opisuje težinu bolesti u limitiranom spektru.
<b>Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. J Thromb Haemost. 2011 (33)</b>	Normalan broj bodova u upitniku može isključiti bolest pogotovo uz normalne vrijednosti APTV. Abnormalan broj bodova u upitniku uvijek je znak za detaljniju laboratorijsku obradu i pregled obiteljske anamneze.
<b>Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. J Thromb Haemost. 2013 (34)</b>	Povijest krvarenja snažno korelira s težinom bolesti individualca. Upitnik jasno ograničuje razliku između trivijalnih epizoda krvarenja i težih poremećaja.
<b>Tosetto A. The Role of Bleeding History and Clinical Markers for the Correct Diagnosis of VWD. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 (35)</b>	Visoko negativna prediktivna vrijednost (99,2%) za blage poremećaje krvarenja u općoj populaciji. Pozitivna prediktivna vrijednost (77,5%) uz pretpostavljenu prevalenciju od 50%.
<b>Castaman G, Federici AB, Tosetto A, La Marca S, Stufano F, Mannucci PM, Rodeghiero F. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. J Thromb Haemost. 2012 (36)</b>	Rizik krvarenja veći je u bolesnika s VWB tip 2A, većinom zbog veće učestalosti gastrointestinalnih krvarenja i menoragije

Prijevodom upitnika na hrvatski jezik otvara se mogućnost korištenja upitnika kao probira pri dijagnostici bolesti poremećaja krvarenja.

## 2 HIPOTEZA

Broj bodova ostvarenih rješavanjem upitnika u bolesnika s dokazanom von Willebrandovom bolešću je veći nego u zdravoj populaciji. Korištenjem Upitnika o sklonosti krvarenju može se posumnjati na poremećaj krvarenja te koristiti kao metodu probira bolesnika s von Willebrandovom bolesti.

### 3 CILJEVI RADA

Cilj ovog istraživanja je prikazati imaju li bolesnici s dokazanom von Willebrandovom bolešću više bodova u upitniku o sklonosti krvarenju od zdrave populacije, a sekundarno prikazati i usporediti bodove u upitniku s različitim tipovima von Willebrandove bolesti.

#### 4 ISPITANICI I METODE

U istraživanje su retrospektivno uključeni bolesnici s postavljenom dijagnozom von Willebrandove bolesti koji se kontroliraju u Zavodu za hematologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Svi ispitanici su prilikom uključivanja već imali postavljenu dijagnozu Von Willebrandove bolesti. Kao kriterij za uključivanje korišteni su rezultati laboratorijskih testova iz njihove medicinske dokumentacije. Dijagnoza VWB postavljena je na temelju aktivnosti antigena VWF u krvi i aktivnosti VWF glikoproteina IbM, a kod dijela bolesnika potvrđena je i određivanjem genetskih mutacija. Bolest se klasificirala kao VWB tip 1, tip 2, tip 3. Dio bolesnika je imao određen i podtip bolesti tipa 2, ali ti podaci nisu korišteni u ovom ispitivanju.

Ispitanici su uključeni u istraživanje tijekom redovnih ambulantnih kontrola ili im je upitnik o sklonosti krvarenju poslan na kućnu adresu, te su ga oni poštom poslali ispitivaču. Kontrolna skupina odabrana je individualnim usklađivanjem po dva zdrava ispitanika iz opće populacije koji su s ispitanicima podudarni po spolu i dobi. Kontrolna skupina je ispunila upitnik o krvarenju te nije rađena laboratorijska obrada.

Podaci su prikupljeni preko standardiziranog Upitnika o sklonosti krvarenju prema Internacionalnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH).

Za prikaz podataka koristile su se deskriptivne statističke metode.

## 5 REZULTATI

U studiju je ukupno uključeno 37 bolesnika s potvrđenom VWB i 75 zdravih kontrola. U grupi bolesnika s VWB 24 (64,9%) ispitanika bilo je ženskog, a 13 (35,9%) muškog spola. Medijan (raspon) dobi u ispitivanoj grupi je bio 44 (19-84), 40 (21-84) godina u ženskog i 41 (19-65) godina u muškog spola. U skupini bolesnika s potvrđenim tipom 1 bilo je 20 ispitanika, tip 2 ima 6, dok je tip 3 potvrđen kod 8 ispitanika. U skupini bolesnika s tipom 1 VWB 9 je muškaraca s medijanom (rasponom) godina 34 (19-59), a 11 žena medijana (raspona) dobi 35 (21-74). Kod tipa 2 muškarac je samo 1, medijan (raspon) godina 65 (65), te 5 žena s medijanom (rasponom) godina 35 (24-49). Od 8 bolesnika s tipom 3 VWB, 3 je muškaraca s medijanom (rasponom) dobi 53 (44-61), a 5 žena s medijanom (rasponom) dobi 49 (26-56). 3 bolesnika nije svrstano pod određeni tip VWB.

Tablica 5.: Prikaz podjele tipova VWB prema dobi i spolu

	<b>VWB ukupno</b>	<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>	<b>Tip 3</b>	<b>Nepoznato</b>
<i>Ukupno</i>	37	20	6	8	3
<i>Muški spol</i>	13	9	1	3	0
<i>Ženski spol</i>	24	11	5	5	3
<i>Dob, godine medijan (raspon)</i>	41 (19-65) 40 (21-84)	34 (19-59) 35 (21-74)	65 (65) 35 (24-49)	53 (44-61) 49 (26-56)	35 (24-84)

Svaki bolesnik je imao po dvije zdrave kontrole, koji su odgovarali bolesniku po dobi i spolu.

Medijan (raspon) bodova u grupi bolesnika s VWB (12, 3-29) je bio značajno viši od medijana (raspona) bodova grupe zdravih ispitanika (2, 0-13),  $p < 0,001$ .

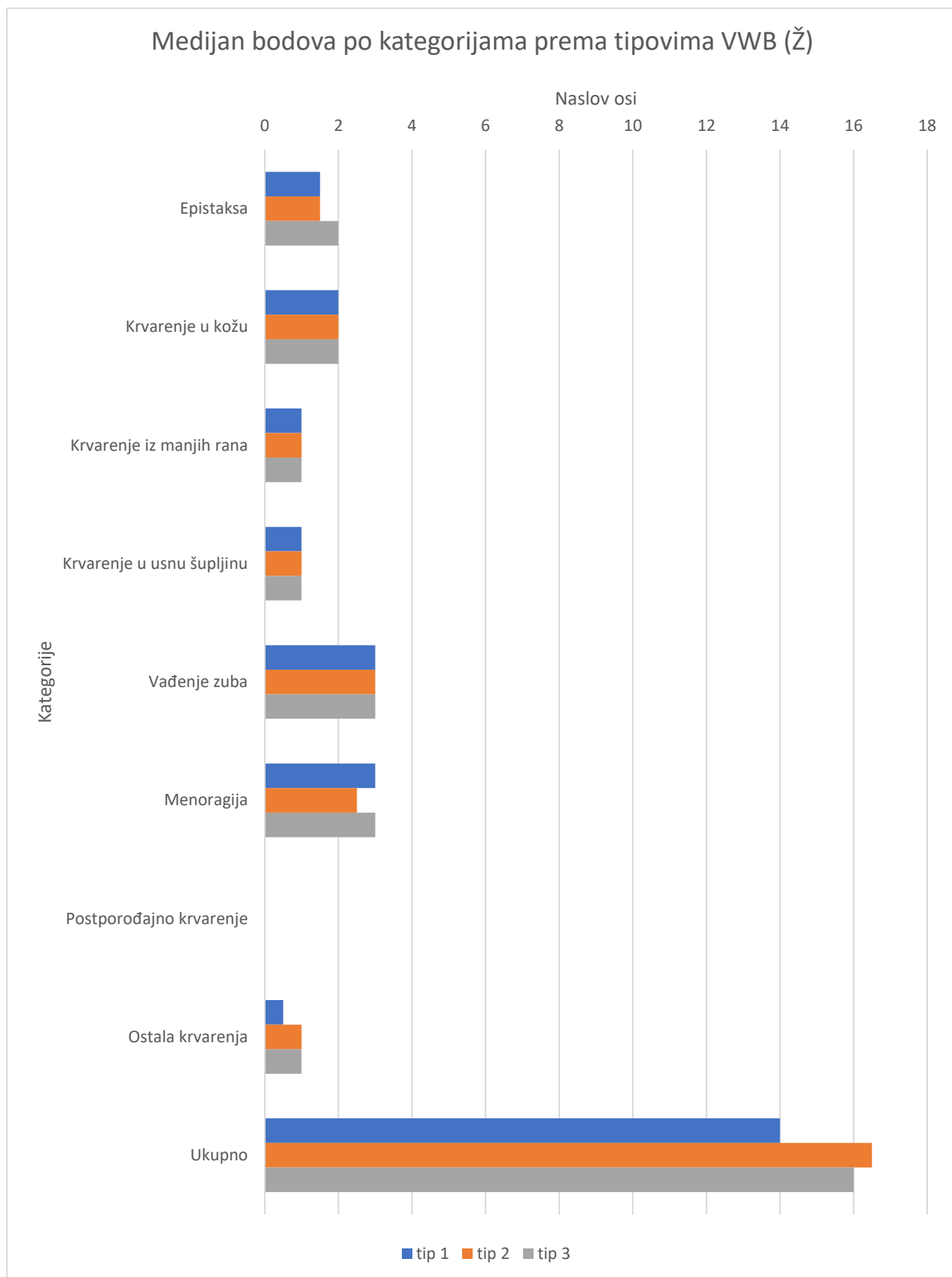
Razlika je bila jasna i kod usporedbe broja bodova u skupini žena s VWB (13, 1-29) i zdravih ispitanika (2, 0-13), te također i muškaraca s VWB (12, 3-24) i zdravih ispitanika (2, 0-8).

Usporedba bodova između žena i muškaraca s VWB pokazala je da žene imaju medijan (raspon) ukupnog broja bodova 13 (1-29), a muškarci 12 (3-24). Kod žena s VWB je najčešće opisan poremećaj krvarenja tijekom menstruacije – menoragija. Kada se izuzmu kategorije menoragije i postporođajnog krvarenja u žena, najčešće zastupljeno u oba spola s VWB je bilo

krvarenje kod vađenja zuba (38% u skupini žena i 43% kod muškaraca). Sljedeći simptom po učestalosti u žena je bilo krvarenje u kožu (25%), a u muškaraca epistaksa (29%). Kategorije u kojima u i muškarci i žene ostvarili najviše bodova su krvarenje pri vađenju zuba, krvarenje iz manjih rana, krvarenje u kožu te epistaksa.

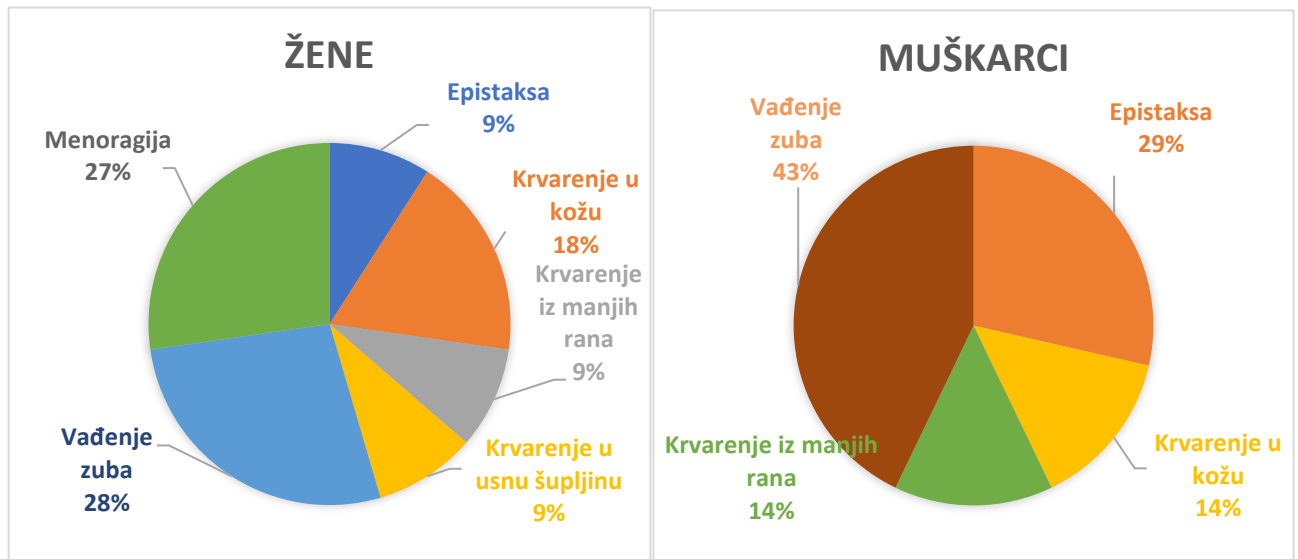
Hematuriju su prijavili samo 7 bolesnika (4 žene i 3 muškarca) s VWB pri čemu je medijan njihovih bodova te kategorije bio 2 (1-4). Postporođajno krvarenje prijavilo je 5 žena, medijan bodova za njih je 3 (1-4). Krvarenje u srednji živčani sustav imao je samo jedan bolesnik s VWB i on je u toj kategoriji ostvario 4 boda.

Graf 1.: VWB prema tipovima za ženski spol





Graf 2. Prikaz najčešćih kategorija prema spolovima



Broj bodova u upitniku o sklonosti krvarenju razlikovao se ovisno o tipu VWB. Medijan (raspon) bodova bolesnika s tipom 1 VWB (n=20) je bio 9,5 (1-24), u tipu 2 (n=6) 8,5 (4-29), dok je u tipu 3 (n=8) medijan bio 18,5 (14-26).

Simptomi krvarenja su se također razlikovali ovisno o tipu VWB. Kod bolesnika s tipom 1 VWB najčešći simptomi su epistaksa, krvarenje u kožu, krvarenje pri vađenju zuba te krvarenje iz manjih rana. Bolesnici s tipom 2 VWB najčešće su krvarili prilikom kirurških zahvata te vađenja zuba, te su imali krvarenje u kožu. Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta je bilo zabilježeno samo u ovoj skupini bolesnika. Bolesnici s tipom 3 najčešće su imali krvarenja u obliku menoragije, epistakse i kod vađenja zuba, te su jedini imali opisana krvarenja u mišiće i zglobove. Menoragija je, uz krvarenje kod vađenja zuba, najčešće opisana kod žena s VWB, ali i kod ispitanica u kontrolnoj skupini. Žene s VWB tip 3 su jedine bodovale menoragiju ocjenom 4, dok su žene s ostalim tipovima VWB menoragiju ocijenile s 2 ili manje bodova. U kontrolnoj skupini je menoragija je u 80% ženskih kontrola bila bodovana ocjenom 1, pritom nijedna od kontrola nije bodovala ocjenom 4.

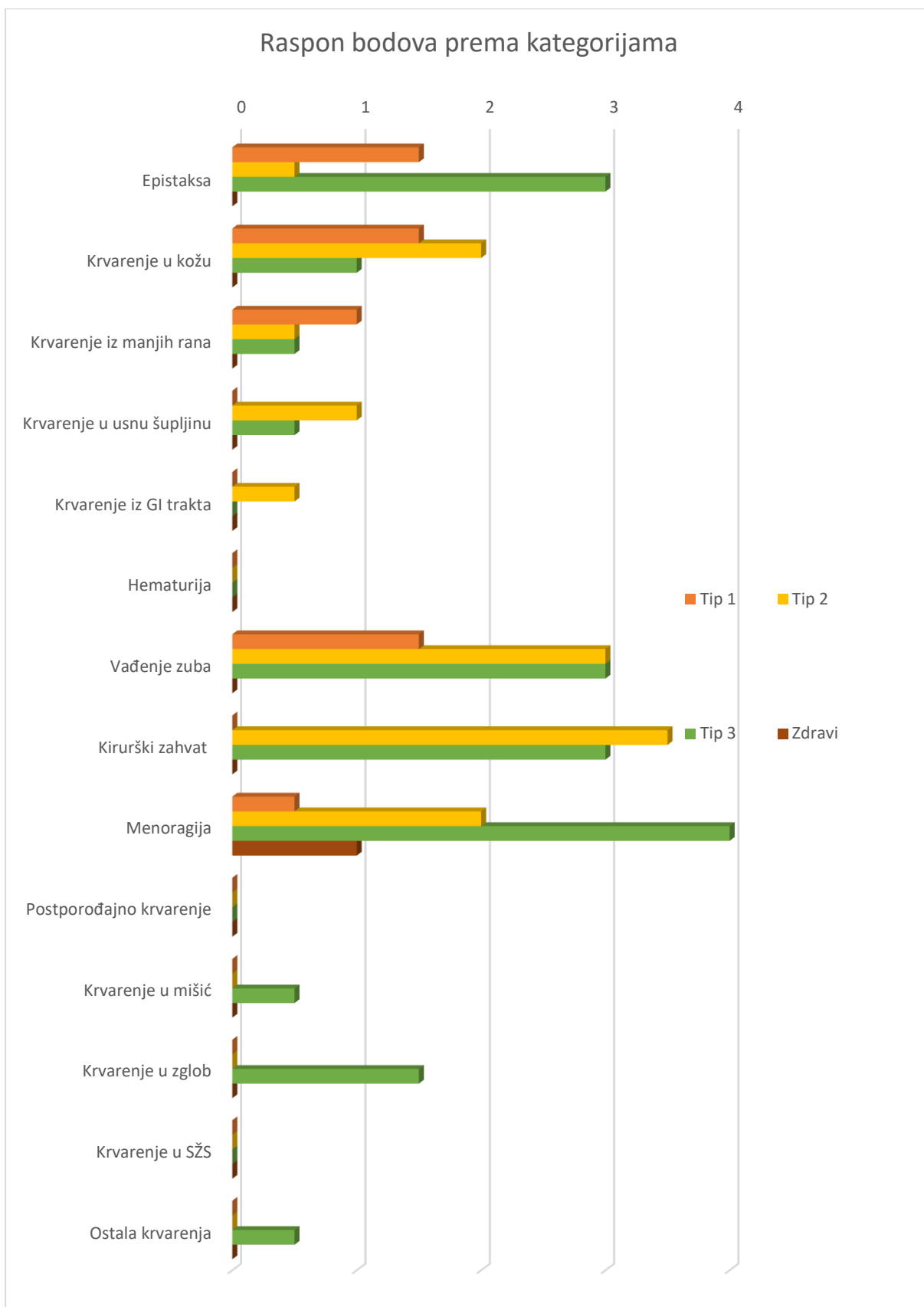
Više od 4 boda u muškaraca i više od 6 bodova u žena povezani su s povišenim rizikom krvarenja i von Willebrandovom bolesti (29).

Pozitivna prediktivna vrijednost testa za otkrivanje VWB u žena iznosi 79,17% (0,79166), dok negativna prediktivna vrijednost iznosi 89,36% (0,89362). Kod muškaraca pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 73,33% (0,73333), dok negativna prediktivna vrijednost odnosno mogućnost detekcije stvarno zdravih među ispitanicima je 91,67% (0,916667). Prediktivne

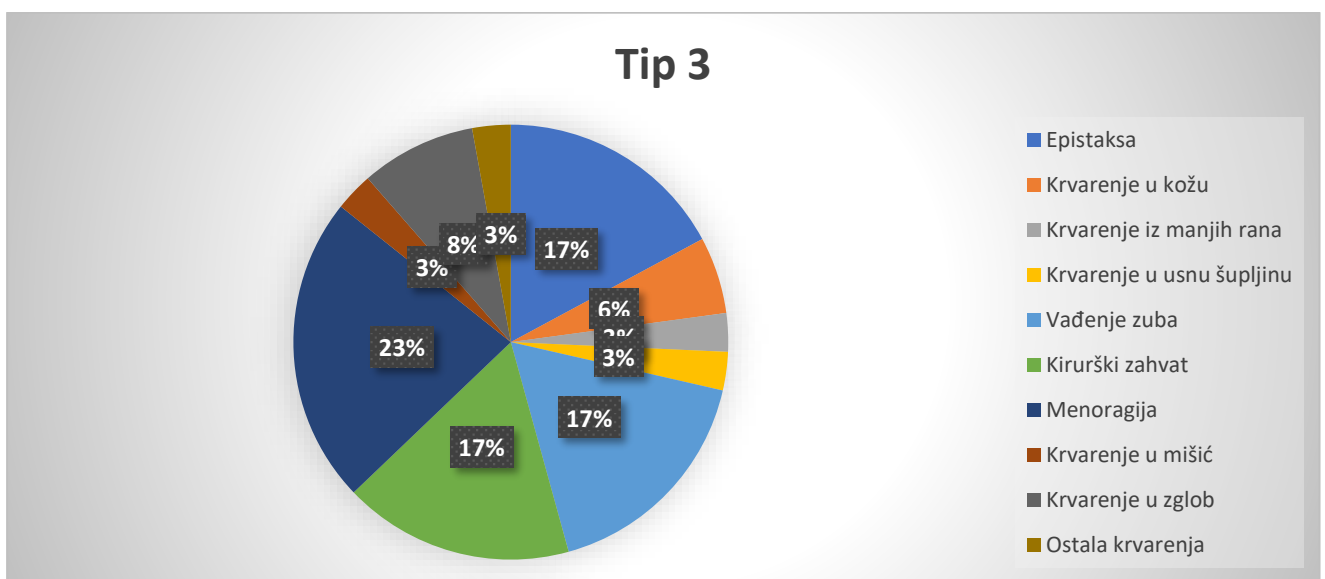
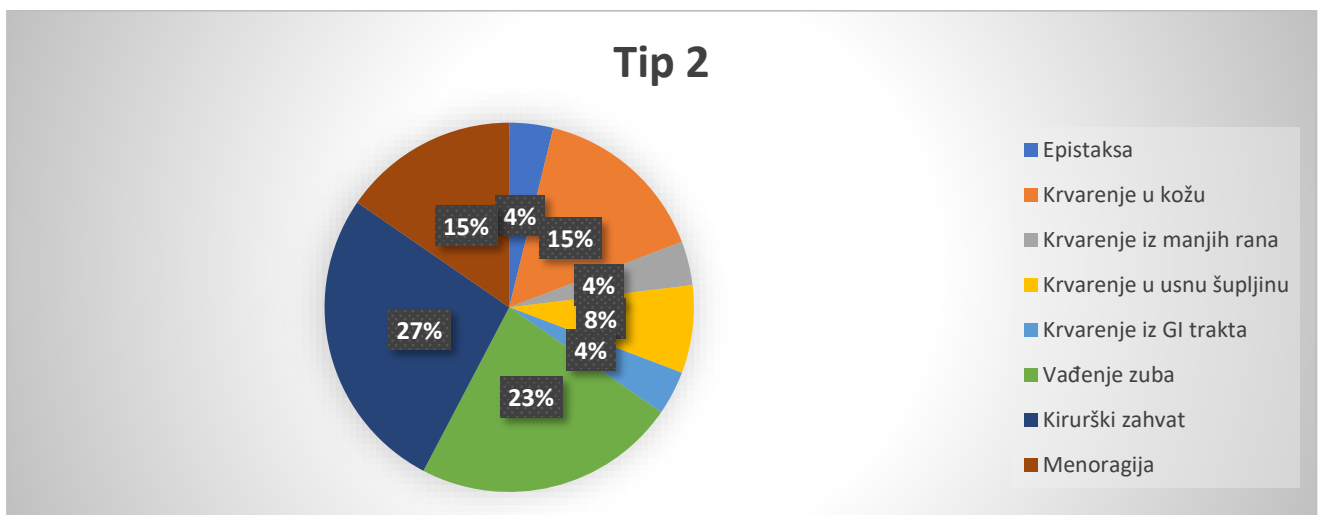
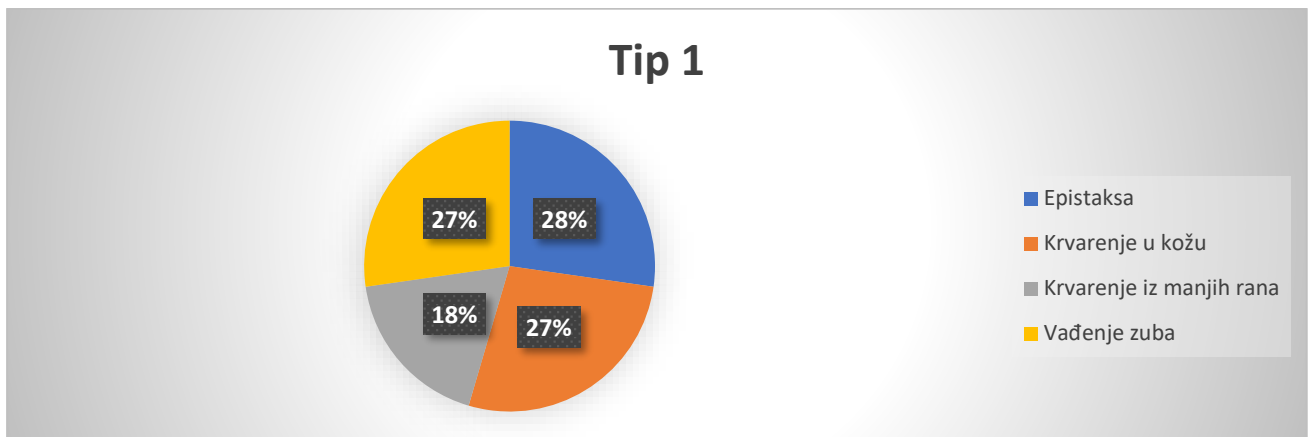
vrijednosti su izračunate prema broju bodova u upitniku – više od 4 boda za muškarce i više od 6 bodova za žene. Specifičnost upitnika za žene je 89,36% (0,8936), a osjetljivost 79,17% (0,79166). Kod muškaraca su specifičnost i osjetljivost upitnika 84,62% (0,84615).

Krvarenja koja su među ozbiljnijima i najčešće trebaju terapiju su krvarenja prilikom vađenja zuba, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, krvarenja prilikom kirurških zahvata te kod krvarenja u središnji živčani sustav. Ti oblici krvarenja trebaju medicinsku intervenciju te pravodobnu primjenu terapije u svrhu zaustavljanja krvarenja. U žena je također često potrebna tamponada ili transfuzija krvi kod menoragije i postporođajnog krvarenja.

Graf 3.: Usporedba bodova prema kategorijama za tip 1, 2 i 3 te za zdrave kontrole



Grafovi 4, 5 i 6: Prikaz udjela najčešćih prijavljenih simptoma prema tipovima VWB



## 6 Rasprava

Von Willebrandova bolest je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja, međutim i dalje je kod velikog broja bolesnika neprepoznat, što može uzrokovati po život opasna krvarenja u određenim životnim situacijama. Stoga je potrebno postaviti pravodobnu i točnu dijagnozu kako bismo terapijskim postupcima mogli izbjeći nepotrebna krvarenja.

Postavljanje dijagnoze von Willebrandove bolesti je složen postupak koji zahtjeva specifične laboratorijske testove i visoku stručnost laboratorijskog osoblja iz područja koagulacije. Također, postavljanje sumnje na von Willebrandovu bolest može biti izazovno jer klinička slika može značajno varirati između bolesnika, a krvarenja mogu biti i vrlo blaga pa se ne prepoznaju kao patološka ni od strane bolesnika niti od strane medicinskog osoblja.

Upitnik o sklonosti krvarenju osmišljen je kao dodatan dijagnostički alat koji može pomoći u postavljanju dijagnoze poremećaja krvarenja. Dijagnoza poremećaja krvarenja se bazira na laboratorijskoj obradi, ali i na podacima iz obiteljske i osobne anamneze. Upitnik o sklonosti krvarenju nam pomaže da na strukturirani i sustavan način provjerimo ima li bolesnik prisutne simptome krvarenja koji bi upućivali na prisutnost poremećaja zgrušavanja. U upitniku se, osim vrste krvarenja, evaluira i stupanj odnosno ozbiljnost krvarenja, tako da se svakom simptomu pridružuje broj bodova koji opisuje kako je krvarenje bilo zbrinuto. U konačnici se zbrajaju svi bodovi iz upitnika. Više od 4 boda u odraslih muškaraca i više od 6 bodova u odraslih žena ukazuje na veću sklonost krvarenja i potrebu za dodatnom dijagnostičkom obradom.<sup>(34)</sup> Vrijednost upitnika je u jednostavnosti i brzini primjene. Dodatno, upitnik koji smo koristili u ovom istraživanju prilagođen je samoispunjavanju od strane bolesnika, što skraćuje vrijeme pregleda i omogućuje liječniku bolju posvećenost ostalim aspektima dijagnoze poremećaja krvarenja.

Upitnik o sklonosti krvarenju je kratak i pregledan, prosjek rješavanja je 10-15min i sadrži jezik koji je lako razumljiv.

Negativna strana samostalnog ispunjavanja upitnika je takozvano odstupanje prisjećanja (engl. recall bias) koje može dovesti do zaboravljanja određenih životnih događaja kad su krvarenja nastupila te može uzrokovati blažu samoprocjenu krvarenja.

Specifičnost upitnika za detekciju zdravih pojedinaca, odnosno isključivanje bolesti, u ovom slučaju je kod žena 89,36%, a kod muškaraca 84,62%. Osjetljivost upitnika za detekciju stvarno bolesnih kod žena je 79,17%, dok kod muškaraca iznosi 84,62%. Prikazani rezultati koreliraju

sa sličnim istraživanjima poput Gresele, Paolo et al. "The ISTH bleeding assessment tool as predictor of bleeding events in inherited platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology." *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 19,5 (2021): 1364-1371. doi:10.1111/jth.15263 (37) gdje su također prikazane slične vrijednosti specifičnosti (94-76%) te osjetljivosti (86-56%).

Pozitivna prediktivna vrijednost testa za otkrivanje VWB u žena iznosi 79,17% (0,79166), dok negativna prediktivna vrijednost iznosi 89,36% (0,89362). Kod muškaraca pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 73,33% (0,73333), dok negativna prediktivna vrijednost odnosno mogućnost detekcije stvarno zdravih među ispitanicima je 91,67% (0,916667).

Visoka pozitivna prediktivna vrijednost prikazuje da su bolesnici koji imaju VWB kroz upitnik detektirani kao bolesni, dok još jača negativna prediktivna vrijednost ukazuje na veliku vjerojatnost da će zdravi pojedinci rješavanjem upitnika dobiti rezultate koji govore u prilog tome da nemaju VWB, odnosno poremećaj krvarenja. Rezultati prediktivnih vrijednosti koreliraju sa sličnim istraživanjima poput Tosetto, A et al. "Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation." *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 9,6 (2011): 1143-8. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04265.x (33).

Provedenom studijom prikazana je jasna razlika u broju bodova u upitniku između onih kojima je potvrđena VWB i zdravih kontrola. Relevantnost tih rezultata je u tome što dodatno potvrđuje da se upitnikom mogu razlikovati bolesnici čiji simptomi ukazuju na poremećaj krvarenja naspram zdravih pojedinaca iz populacije.

Probir (engl. screening) dio je sekundarne prevencije bolesti te mora imati zadovoljene određene kriterije kako bi se mogao koristiti u ranijoj dijagnostici bolesti. Test probira mora imati jasno definiranu bolest, u ovom slučaju to je VWB, te biti jednostavan za korištenje i dovoljno osjetljiv i specifičan. Za korištenje upitnika o sklonosti krvarenja bitno je odrediti i jasne granične vrijednosti za zdrave i oboljele. Osim što je brz za izvođenje, ovakav tip probira također je i neškodljiv, jednostavan i jeftin.

Dodatna vrijednost upitnika o sklonosti krvarenju je u procjeni rizika krvarenja u bolesnika kod kojih je dokazana VWB (34),(38). Rizik od krvarenja u VWB dominantno definira aktivnost VWF i FVIII, te oblik kvalitativnog poremećaja VWF u bolesti tipa 2. Međutim, obje ove varijable nisu dovoljne za potpunu definiciju rizika krvarenja u bolesnika s VWB. Rezultati upitnika o sklonosti krvarenju su pokazali vrlo dobru korelaciju s kasnijim epizodama krvarenja

u bolesnika s VWB (38). Bolesnici s velikim brojem bodova pri postavljanju dijagnoze imaju veći rizik krvarenja od onih kojima je ulazni broj bodova bio nizak. Naravno, za očekivati je da bolesnici imaju sve veći broj bodova što u kasnijoj dobi ispunjavaju upitnik jer su tijekom života bili u više situacija u kojima se moglo javiti krvarenje. Stoga postoje upitnici koji su prilagođeni dječjoj dobi (30,32,39).

Naši rezultati su jasno pokazali da se rizik krvarenja razlikuje između pojedinih tipova VWB, te između muškaraca i žena, čak i kad se iz analize isključe ginekološka krvarenja.

## 7 Zaključci

Von Willebrandova bolest najčešći je nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi. Bolest nastaje zbog kvantitativnog ili kvalitativnog poremećaja von Willebrandovog faktora. Nažalost, bolest često ostaje neprepoznata što može dovesti do pojave ozbiljnih krvarenja koja bi se pravodobnim postavljanjem dijagnoze i odgovarajućim liječenjem mogla spriječiti. Korištenje standardiziranih testova za procjenu krvarenja može olakšati postavljanje sumnje, a time i na postavljanje dijagnoze von Willebrandove bolesti (40). ISTH BAT za samostalno ispunjavanje na hrvatskom jeziku se pokazao kao vrlo dobar alat probira za prepoznavanje bolesnika s von Willebrandovom bolesti.



## 8 Zahvale

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ani Boban, koja mi je od treće godine studija bila uzor i primjer dobrog liječnika i profesora, na motivaciji i podršci pri pisanju rada.

Zahvaljujem mami Ana-Mariji, tati Zoranu, sestri Eli za kontinuiranu podršku i ljubav koju su mi pružali tijekom ovih 6 godina. Hvala djedu Rajku za prvi stetoskop, bakama Anđelki i Kati i didi Mati za to što su beskompromisno vjerovali u moj uspjeh. Svima koji su bili uz mene veliko hvala.

Hvala mojim prijateljima iz doma, posebno Eleni, na motivaciji i strpljenju koje su mi pružali od početka studija.

Hvala kolegama Justini i Filipu na svemu što smo skupa u ovih 6 godina prošli.

## 9 Literatura

1. Brehm M. Von Willebrand factor processing. *Hämostaseologie*. 2017;37(01):59–72.
2. Zhou YF, Eng ET, Zhu J, Lu C, Walz T, Springer TA. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):449–58.
3. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 Nov 24;375(21):2067–80.
4. Haberichter SL, Fahs SA, Montgomery RR. Von Willebrand factor storage and multimerization: 2 independent intracellular processes. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1808–15.
5. *J of Thrombosis Haemost - 2009 - CANIS - The plasma von Willebrand factor O-glycome comprises a surprising variety of.pdf.*
6. van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, Oortwijn BD, van den Berg HM, Denis CV, et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1704–12.
7. *J of Thrombosis Haemost - 2017 - South - ADAMTS-13 and von Willebrand factor a dynamic duo.pdf.*
8. Flood VH, Schlauderaff AC, Haberichter SL, Slobodianuk TL, Jacobi PM, Bellissimo DB, et al. Crucial role for the VWF A1 domain in binding to type IV collagen. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2297–304.
9. André P, Denis CV, Ware J, Saffaripour S, Hynes RO, Ruggeri ZM, et al. Platelets adhere to and translocate on von Willebrand factor presented by endothelium in stimulated veins. *Blood*. 2000 Nov 15;96(10):3322–8.
10. Swami A, Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clin Appl Thromb*. 2017 Nov;23(8):900–10.
11. Zakas PM, Coyle CW, Brehm A, Bayer M, Solecka-Witulska B, Radford CE, et al. Molecular coevolution of coagulation factor VIII and von Willebrand factor. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):812–22.

12. Fay PJ, Coumans JV, Walker FJ. von Willebrand factor mediates protection of factor VIII from activated protein C-catalyzed inactivation. *J Biol Chem*. 1991 Feb;266(4):2172–7.
13. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2009 May 1;94(5):610–5.
14. Radović A. Nasljedna von Willebrandova bolest i stečeni von Willebrandov sindrom. :35.
15. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology*. 2019 Dec 6;2019(1):596–600.
16. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct;4(10):2103–14.
17. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021 Jan 12;5(1):280–300.
18. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding: Bleeding Phenotype of Pediatric VWD Patients. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1142–8.
19. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, Bolton-Maggs PH, Yee TT, Abshire T, Berntorp E. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015 May;21(3):338-42. doi: 10.1111/hae.12571. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25381842.
20. Stoof SCM, van Steenbergen HW, Zwagemaker A, et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21: 505-12.
21. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BAP, Meijer K, van der Bom JG, Clossen MH, et al. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost*. 2014 Jul;12(7):1066–75.
22. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37:11–7.

23. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):301–25.
24. Hampshire DJ, Goodeve AC. The molecular basis of von Willebrand disease: the under investigated, the unexpected and the overlooked. *Haematologica.* 2011 Jun 1;96(6):798–800.
25. Yadegari H, Driesen J, Hass M, Budde U, Pavlova A, Oldenburg J. Large deletions identified in patients with von Willebrand disease using multiple ligation-dependent probe amplification: *Letters to the Editor.* *J Thromb Haemost.* 2011 May;9(5):1083–6.
26. Haemophilia - 2008 - NICHOLS - von Willebrand disease VWD evidence-based diagnosis and management guidelines the.pdf.
27. Federici AB. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004 Mar 15;103(6):2032–8.
28. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2015 Oct 22;126(17):2038–46.
29. Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M, Abdul-Kadir R, Berntorp E, Blanchette V, et al. Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *HemaSphere* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 May 12];3(5). Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HS9.0000000000000286>
30. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* 2014 Nov;20(6):831–5.
31. Gresele P, Orsini S, Noris P, Falcinelli E, Alessi MC, Bury L, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar;18(3):732–9.
32. Mittal N, Naridze R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. *Haemophilia.* 2015 Nov;21(6):806–11.

33. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation: Bleeding score for the diagnosis of bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2011 Jun;9(6):1143–8.
34. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *J Thromb Haemost.* 2013 Jun;11:142–50.
35. Tosetto A. THE ROLE OF BLEEDING HISTORY AND CLINICAL MARKERS FOR THE CORRECT DIAGNOSIS OF VWD. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013 Jul 12;5(1):e2013051.
36. Castaman G, Federici AB, Tosetto A, La Marca S, Stufano F, Mannucci PM, et al. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients: Bleeding risk in VWD2A and VWD2M. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):632–8.
37. Gresele P, Falcinelli E, Bury L, Pecci A, Alessi M, Borhany M, et al. The ISTH bleeding assessment tool as predictor of bleeding events in inherited platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. *J Thromb Haemost.* 2021 May;19(5):1364–71.
38. Federici A, Bucciarelli P, Castaman G, Baronciani L, Canciani M, Mazzucconi M, et al. Management of Inherited von Willebrand Disease in Italy: Results from the Retrospective Study on 1234 Patients. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Jul;37(05):511–21.
39. Zadro R, Rogić D, Coen-Herak D, Bilić E, Dejanović Bekić S, Radić Antolic M, et al. Reevaluation of von Willebrand disease diagnosis in a Croatian paediatric cohort combining bleeding scores, phenotypic laboratory assays and next generation sequencing: a pilot study. *Biochem Medica.* 2022 Feb 15;32(1):85–97.
40. Tosseto Bleeding score in VWD review.pdf.

## 10 Životopis

Rođena sam 25.05.1998. u Zagrebu. Odrastala sam u Jasenovcu gdje sam pohađala Osnovnu školu Braće Radić Jasenovac. Svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u Zagrebu gdje sam upisala XV.gimnaziju 2012. godine. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja u slobodno vrijeme sam volonirala u Kući za smještaj trudnica i nezbrinutih majki s novorođenčadi i djecom do tri godine (2013.-2015. godine). Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. 2017./18. godine radila sam kao demonstrator na Zavodu za fiziku. Kroz 6 godina studiranja bila sam uključena u rad udruge EMSA te u organizaciji i voditeljstvu Bolnice za medvjediće. Član sam studentske sekcije za ginekologiju te sekcije za neuroznanost. Od 2019. godine radila sam kao blagajnik u Konzumu, a nakon toga kao promotor dermokožmetike do kraja studija. Volontirala sam u Pozivnom centru za COVID-19, te na cjepnim punktovima 2020. godine.