

Nasljedna i stečena hemofilija

Peček, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:735896>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Medicinski fakultet u Puli
Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

SARA PEČEK

NASLJEDNA I STEČENA HEMOFILIJA

Završni rad

Pula, rujan 2022. godine

Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Medicinski fakultet u Puli
Preddiplomski stručni studiji Sestrinstvo

SARA PEČEK

NASLJEDNA I STEČENA HEMOFILIJA

Završni rad

JMBAG: 0116143079, izvanredni student

Studijski smjer: Sestrinstvo

Predmet: Patofiziologija

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Patofiziologija

Mentor: Prof. dr. sc. Damir Vrbanec

Pula, rujan 2022. godine



IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisana SARA PEČEK, kandidat za prvostupnika SESTRINSTVA

ovime izjavljujem da je ovaj Završni rad rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Završnog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

U Puli, 27. rujna 2022. godine

Student

Sara Peček



IZJAVA

o korištenju autorskog djela

Ja, SARA PEČEK dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobriše u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj završni rad pod nazivom NASLJEDNA I STEČENA HEMOFILIJA koristi na način da gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobriše u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljajući na raspolaganje javnosti), sve u skladu s Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, 27. rujna 2022. godine

Potpis

Sara Peček

ZAHVALA

Ovim putem želim se zahvaliti svojem mentoru Prof. dr. sc. Damir Vrbanec na stručnim savjetima, idejama te izdvojenom vremenu prilikom pisanja ovog rada.

Hvala Voditeljici preddiplomskog stručnog studija Sestrinstvo u Puli, v. pred Dijana Majstorović na pruženom mi povjerenju od prvog susreta na studiju.

Veliko hvala mojoj obitelji na nesebičnoj potpori i iskazanom strpljenju tijekom više godina mojeg školovanja .

Ovaj rad posvećujem svojoj prabaki Zori Žužić koja me svojom dobrotom inspirirala da se u životu bavim poslom kojim mogu nesebično usrećiti druge koliko i ispuniti sebe.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 2. Nasljedne hemofilije | 4 |
| 2.1. Definicija | 4 |
| 2.2. Epidemiologija nasljedne hemofilije | 5 |
| 2.3. Patofiziologija nasljedne hemofilije | 5 |
| 3. Stečena hemofilija..... | 7 |
| 3.1. Definicija stečene hemofilije..... | 7 |
| 3.2. Epidemiologija stečene hemofilije | 7 |
| 3.3. Patofiziologija stečene hemofilije | 7 |
| 4. Klinička slika hemofilija | 8 |
| 4.1. Klinička slika nasljedne hemofilije | 8 |
| 4.2. Klinička slika stečene hemofilije..... | 11 |
| 5. Dijagnostički postupci kod hemofilije..... | 11 |
| 5.1. Dijagnostički postupci kod nasljedne hemofilije | 11 |
| 5.2. Dijagnostički postupci kod stečene hemofilije | 13 |
| 6. Terapija i nove metode liječenja..... | 13 |
| 6.1. Terapija nasljednih hemofilija..... | 13 |
| 6.2. Terapija stečene hemofilije | 16 |
| 6.3. Novi terapijski pristupi u liječenju hemofilija | 17 |
| 7. Uloga medicinske sestre | 17 |
| 7.1. Procjena bolesnikovog stanja | 19 |
| 7.2. Uloga medicinske sestre kod edukacije bolesnika i obitelji | 19 |
| 7.3. Uloga medicinske sestre kod akutnog krvarenja..... | 20 |
| 7.4. Zbrinjavanje boli..... | 21 |
| 7.5. Kvaliteta života bolesnika sa hemofilijom..... | 21 |
| 8. Zaključak..... | 22 |
| Literatura | 23 |
| Popis slika | 24 |
| Popis tablica | 24 |
| Sažetak..... | 25 |
| Summary | 26 |
| Popis kratica | 27 |

1. Uvod

Koagulacija je kompleksan sustav važan za stvaranje krvnog ugruška u procesu homeostaze, odnosno procesu zaustavljanja krvarenja. Reguliran je brojnim interakcijama među stanicama i različitim serumskim proteinima. Glavne komponente koagulacijskog sustava su trombociti, endotelne stanice te čimbenici koagulacije koji potječu ili iz plazme ili ozlijeđenog tkiva. Krajnji rezultat jednom aktiviranog koagulacijskog sustava je nastanak fibrinske mreže koja zajedno s nakupljenim trombocitima čini krvni ugrušak (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B., 2008).

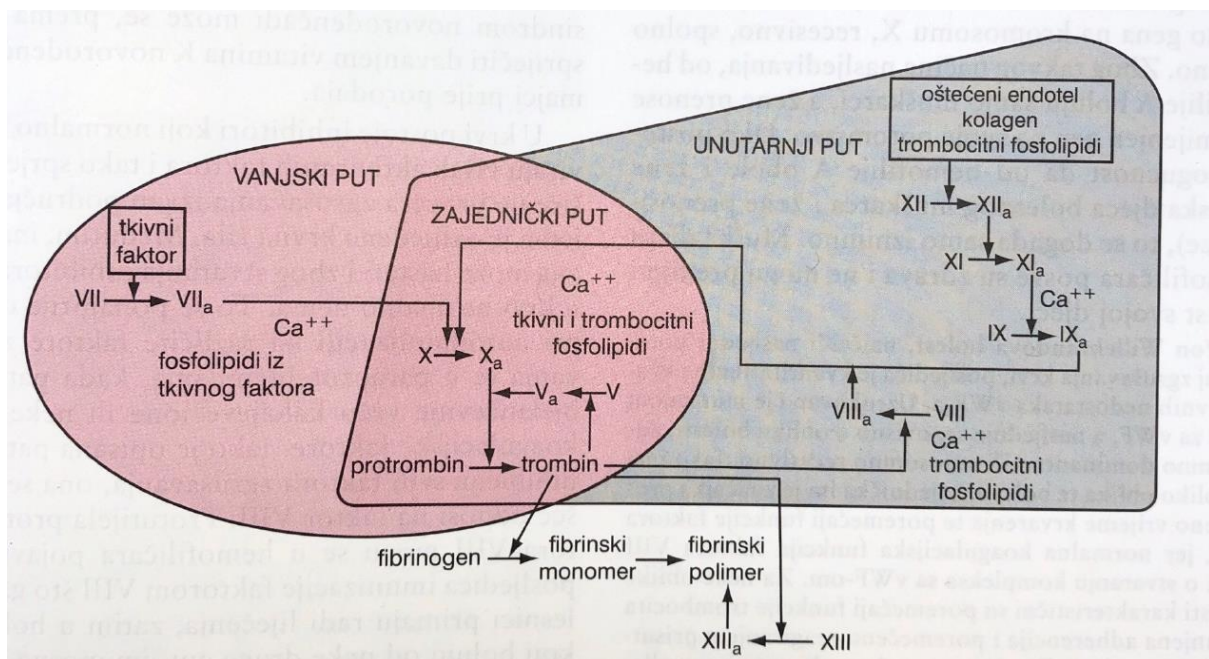
Do danas je poznato više od 50 važnih molekula nađenih u krvi ili tkivu, a koje sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi. Neki od spojeva potiču zgrušavanje i nazivaju se prokoagulantima, dok drugi koče koagulaciju i nazivaju se antikoagulantima. Da li će se proces koagulacije normalno odvijati ovisi o ravnoteži između tih dviju grupa molekula i spojeva. U Tabeli 1. su prikazani najznačajniji čimbenici koagulacije.

| ČIMBENIK KOAGULACIJE | SINONIM/INAČICA |
|-------------------------------------|---|
| Fibrinogen | faktor I |
| Protrombin | faktor II |
| Tkivni čimbenik | faktor III; tkivni tromboplastin |
| Ioni kalcija | faktor IV |
| Faktor V | proakcelerin; labilni faktor; Ac-G |
| Faktor VII | prokonvertin; SPCA |
| Faktor VIII | AHF, AHG, antihemofilni faktor A |
| Faktor IX | Christmasov faktor; antitrombin II; antihemofilni faktor B |
| Faktor X | Stuart-Powerov faktor; autoprotrombin III |
| Faktor XI | PTA |
| Faktor XII | Hagemanov faktor |
| Faktor XIII | Faktor stabilizacije fibrina |
| Prekalikrein | Fletcherov faktor |
| Kininogen visoke molekularne težine | Fitzgeraldov faktor; kininogen visoke molekularne težine (HMWK) |

Tabela 1. Čimbenici koagulacije i njihovi sinonimi/inačice

Koagulacijski faktori omogućavaju stvaranje fibrinske mreže koja omata nakupljene trombocite stvarajući pravi krvni ugrušak. Oni se u cirkulaciji nalaze u neaktivnom obliku, a većina njih djeluju kao enzimi (serumske proteaze) koji imaju sposobnost međusobne aktivacije, tzv. amplifikacijski mehanizam. Faktori se označavaju rimskim brojevima bez oznake „a” kada su u inaktivnom obliku (npr. FII ili protrombin) te oznakom „a” ako su u aktivnom obliku (npr. FII_a ili trombin). Većina ih se sintetizira u jetri, osim faktora XIII koji je trombocitnoga porijekla, te faktora VIII kojega stvaraju endotelne stanice. Sinteza faktora II, VII, IX i X ovisi o aktivnosti enzima gama-karboksilaze u jetri, za čiju je normalnu aktivnost potreban vitamin K. (Andreis, I. 2018; Davoren J, Hsu G. 2019).

Sam proces zgrušavanja krvi je vrlo složen i uobičajeno se dijeli u tri faze koje su prikazane na slici 1.



Slika 1. Faze procesa zgrušavanja krvi

Prikazan je vanjski i unutarnji put koagulacije, kao i stvaranje fibrinskog polimera. Slovo „a” označava aktivne čimbenike zgrušavanja.

Izvor: Patofiziologija 8 izdanje, ured. S.Gamulin, M.Marušić, Z.Kovač; Medicinska naklada, Zagreb 2018, str. 869/

Poremećaje plazmatskih čimbenika zgrušavanja možemo podijeliti na nasljedne i stečene.

Opisani su nasljedni poremećaji gotovo svih faktora u procesu zgrušavanja krvi. Većina tih poremećaja je vrlo rijetka, a najvažniji i najčešći poremećaji su hemofilije. Sam naziv hemofilija je izvedena od starogrčkih riječi haima (krv) i philia (ljubav prema). Poremećaji čimbenika zgrušavanja krvi i s njima povezana krvarenja poznata su već stoljećima. Tako je još pred više od 2000 godina u Talmudu zapisano da se dječak ne smije obrezati ako je imao dva muška srodnika koji su umrli zbog komplikacija krvarenja nastalih njihovim obrezivanjem. U desetom stoljeću čuveni arapski kirurg Al-Zahrawi iz Andaluzije, također poznat kao Abulcasis, opisao je obitelji čiji su muškarci umrli od krvarenja nakon samo manjih trauma. Godine 1803. John Conrad Otto, liječnik iz Philadelphije, napisao je izvještaj o "hemoragičnoj dispoziciji koja postoji u određenim obiteljima". Prepoznao je da je poremećaj nasljedan i da uglavnom pogađa muškarce te da ga prenose zdrave žene. Radi se o prvom zapisu u medicinskoj literaturi. Hemofilija, najvažniji nasljedni poremećaj koagulacije, poznata je i kao "kraljevska bolest", odnosno kao bolest koja se javlja u nekim kraljevskim obiteljima. Tako je poznato da je engleska kraljica Viktorija prenijela mutaciju za hemofiliju B na svog sina Leopolda, te preko svojih dviju kćeri, Alice i Beatrice, na razne kraljevske obitelji diljem europskog kontinenta, uključujući kraljevske obitelji Španjolske, Njemačke i Rusije. Sve do 1952. godine pojam hemofilije bio je vezan samo za manjak ili nedostatak faktora VIII. Od tada utvrđena su još dva koagulacijska proteina / faktori IX i XI / čiji nedostatak dovodi do slične kliničke slike. Nasljedni poremećaj/nedostatak tih triju koagulacijskih čimbenika (VIII, IX i XI) odgovoran je za 90 do 95% poremećaja zgrušavanja i krvarenja koje zajednički uključuje pojam hemofilija. Danas su poznate tri vrste nasljedne hemofilije: najčešća hemofilija A, zatim hemofilija B, te vrlo rijetka hemofilija C. Ostalih 5 do 10% nasljednih koagulacijskih poremećaja uzrokuju deficiti drugih faktora koji uključuju faktor II, V, VII, X, XII i fibrinogen i nasljeđuju se autosomno recesivno (Davoren J, Hsu G. 2019; Franchini M, Mannucci, P.M. 2012).

Stečeni poremećaji plazmatskih čimbenika koagulacije su češći od nasljednih. Najčešći stečeni poremećaji vezani su uz bolesti jetre, nedostatak vitamina K, te poremećaje vezane uz preveliku potrošnju pojedinih faktora kao što je to slučaj kod diseminirane intravaskularne koagulacije, odnosno uz poremećaje vezane uz prisustvo različitih inhibitora /primjerice protutijela/.

Rijetko, osoba može razviti i stečenu hemofiliju. Stečena hemofilija nastaje zbog auto antitijela koja se razvijaju protiv faktora koagulacije, primjerice antitijela protiv faktora VIII, što je poznato kao "stečena hemofilija A".

2. Nasljedne hemofilije

2.1. Definicija

Nasljedna hemofilija A

Hemofilija A označava nasljednu sklonost krvarenju koja se javlja kao posljedica nedostataka ili smanjenje funkcije koagulacijskog faktora VIII. Radi o koagulacijskom faktoru koji se u najvećoj mjeri stvara i luči iz endotelnih stanica, a u krvotoku se nalazi vezan za von Willenbrandov faktor(vWF) čime se sprječava njegova prerana razgradnja. Faktor VIII dio je unutarnjeg puta zgrušavanja kojega aktivira trombin i zajedno s aktivnim faktorom IX (FIXa), kalcijem i fosfolipidima sudjeluje u aktivaciji faktora X što čini inicijalni korak u zajedničkom putu zgrušavanja koji u konačnici rezultira stvaranjem fibrinske mreže i ugrušaka (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. 2008; Andreis, I. 2018).

Nasljedna hemofilija B

Hemofilija B označava nasljednu sklonost krvarenju koja se javlja kao posljedica manjka ili smanjenje funkcije koagulacijskog faktora IX. Radi se o glikoproteinu koji nastaje u jetri i čija je sinteza ovisna o vitaminu K, a poluvijek života u plazmi iznosi 18 do 24 sata (1). Bolest je također poznata pod imenom Christmasova bolest, prema imenu pacijenta /Stephena Christmasa/ kod kojega je prvi put opisan u medicinskoj literaturi 1952. godine (Mehta P, Reddivari AKR. 2021).

Nasljedna hemofilija C

Nedostatak faktora XI (FXI) (hemofilija C ili Rosenthalov sindrom) prvi su opisali 1950-ih Rosenthal i suradnici u četiri generacije obitelji koja je imala krvarenje povezano s operacijama i stomatološkim zahvatima. Nedostatak FXI razlikuje se od nedostatka FVIII (hemofilija A) i nedostatka FIX (hemofilija B) po svom autosomnom, za razliku od

X-vezanog, obrascu nasljeđivanja i varijabilnoj sklonosti krvarenju usprkos ozbiljnom deficitu (Lewandowska, M. D. et al. 2021).

2.2. Epidemiologija nasljedne hemofilije

Prevalencija hemofilije A je 1 na 5 000 u muškoj populaciji i 1 na 10 000 u ukupnoj populaciji. U izvješću koje je obuhvatilo 106 zemalja, rasprostranjenost hemofilije A procijenjena je na 12,8 na 100 000 muškaraca u zemljama s visokim nacionalnim dohotkom, ali samo 6,6 na 100 000 muškaraca u zemljama s niskim dohotkom. Učinci dobre organizacije zdravstvene službe koja uključuje registraciju, dijagnostiku, i liječenje, jasno su vidljivi u podacima iz Velike Britanije: rasprostranjenost hemofilije A porasla s 9,3 na 100 000 muškaraca na početku nacionalnog registra 1974. na 21,6 na 100 000 muškaraca 2006. Zbog očekivanog skraćenog životnog vijeka bolesnika ili ograničenog pristupa liječenju, mlađi pacijenti su previše zastupljeni u mnogim zemljama s niskim nacionalnim dohotkom (Davoren J, Hsu G. 2019).

Prevalencija hemofilije B je približno 1 na 30 000 muškaraca. Što je zdravstveni sustav bolji, a to uključuje i registar bolesnika s hemofilijom, podaci o prevalenciji su točniji. Iz toga je jasno da na procjene utječu pristup liječenju i registracija bolesnika.

Hemofilija C se smatra vrlo rijetkom bolesti. Prevalencija ozbiljnog nedostatka FXI procjenjuje se na otprilike 1 u 1,000.000. Visoka prevalencija opisana je u populaciji Aškenazi i iračkih Židova, gdje se u heterozigota približava broju od 8%-9%. a homozigotnost se nalazi u 1 od 450 (0,2%) osoba. Dvije genetske varijante odgovorne su za više od 90% abnormalnih alela u ovoj populaciji: Glu117Stop (tip II) i Phe283Leu (tip III). Teški nedostatak FXI definira se kao razina aktivnosti manja od 20%, što se najčešće nalazi u homozigota ili složenih heterozigota. Heterozigoti obično imaju razine FXI aktivnosti od 20% do 60% (Franchini M, Mannucci, P.M 2012)).

2.3. Patofiziologija nasljedne hemofilije

Hemofilija A nastaje kao rezultat nasljedne (rjeđe de novo) mutacije gena za faktor VIII koji se nalazi na drugom kraku X kromosoma (Xq28). Do danas je poznato i opisano više stotina mutacija koje mogu rezultirati apsolutnim ili smanjenim izostankom stvaranja faktora VIII. S obzirom na to da se radi o recesivnom X-vezanom nasljeđivanju vrijede uobičajena pravila nasljeđivanja ove bolesti: 1) gotovo sve

oboljele osobe muškog su spola /kod žena je pojava hemofilije A vezana uz druge kromosomske poremećaje kao što je Turnerov sindrom i sl./ 2) oboljeli muškarac nikad ne prenosi bolest na sinove; 3) sve kćeri oboljelog muškarca su nosioci ove bolesti; 4) žene-nosioci bolest prenose na polovicu svojih sinova. Kod manje od 5% bolesnika ne mogu se dokazati mutacije ovog gena te kod njih etiologija toga poremećaja ostaje nepoznata. Posljedično manjku ili nefunkcionalnosti faktora VIII dolazi do poremećaja aktivacije zajedničkog puta koagulacije (aktivacija faktora X) što rezultira sklonošću krvarenju (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. 2008; Franchini M, Mannucci, P.M 2012).

Hemofilija B nastaje kao posljedica mutacije gena za faktor IX koji se, kao i gen za faktor VIII, nalazi na drugom kraku X kromosoma (Xq27), a prenosi se recesivnim X-vezanim putem tako da vrijede ista pravila kao i za hemofiliju A. Posljedično manjku ili nefunkcionalnosti faktora IX koji pripada unutarnjem putu zgrušavanja izostaje odgovarajuća aktivacija faktora X čime otpočinje zajednički put zgrušavanja (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. 2008; Davoren J, Hsu G. 2019).

Hemofilija C rezultat je mutacije gena faktora XI. Približno 253 mutacije je opisano u literaturi. Gen za FXI nalazi se na kromosomu 4, a dugačak je 23 kb. Čini se da većina slučajeva ozbiljnog nedostatka slijedi autosomno-recesivni obrazac nasljeđivanja; međutim, dominantno-negativni učinak primijećen je u određenim heterozigotnim genetskim varijantama, gdje se mutirana FXI podjedinica veže na FXI podjedinicu divljeg tipa, što rezultira heterodimerom koji se ne može izlučiti iz stanice. To dovodi do nižih razina FXI aktivnosti od očekivanih. FXI je dio intrinzičnog puta koagulacije. Uključen je u stvaranje trombina i proupalni kalikrein-kininski sustav. FXI cirkulira kao zimogen i aktivira se u svoj enzimski oblik pomoću FXIIa, trombina ili putem autoaktivacije pomoću FXIa u prisutnosti polianiona.

Sustav kalikrein-kinin sastoji se od zimogena prekalikreina i FXII, te kofaktora visokomolekularnog kininogena. FXIIa pretvara FXI u FXIa. Nedostatak prekalikreina i FXII dovodi do produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) bez povezanih kliničkih manifestacija krvarenja, što se može objasniti činjenicom da FXI također aktivira trombin (Davoren J, Hsu G. 2019).

Nakon aktivacije u svoj enzimski oblik, FXIa pojačava stvaranje trombina i smanjuje fibrinolizu. Aktivira FIX u FIXa, reakciju koju također katalizira fosfolipidno ovisan put FVIIa/tkivnog faktora. Ova dvostruka aktivacija FIX-a u FIXa može pomoći objasniti zašto se čini da FXI ne igra integralnu ulogu u stvaranju trombina. FXIa također aktivira FXII i cijepa kininogen visoke molekularne težine kako bi se oslobodio bradikinin, a sumnja se da igra značajnu ulogu u upalnom odgovoru na ozljedu ili infekciju (Andreis, I. 2018; Davoren J, Hsu G. 2019).

3. Stečena hemofilija

3.1. Definicija stečene hemofilije

Stečena hemofilija označava rijetko stanje karakterizirano stvaranjem i prisutnošću antitijela na faktore zgrušavanja, najčešće na faktor VIII (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. 2008).

3.2. Epidemiologija stečene hemofilije

Stečena hemofilija je rijedak, ali ozbiljan poremećaj krvarenja koji pogađa muškarce i žene svih dobi. Ukupna incidencija je 1,5 na milijun godišnje. Učestalost varira s godinama i raste od 14.7 na milijun u odraslih starijih od 85 godina. U otprilike polovici slučajeva s dijagnosticiranom stečenom hemofilijom ne prepoznaje se uzrok ili precipitirajući čimbenik (Windyga J. et al. 2019). Iako se javlja uglavnom kod starijih ljudi, može se javiti u mlađih povezana s trudnoćom, primjerice nakon poroda, te kod autoimunih ili malignih bolesti.

3.3. Patofiziologija stečene hemofilije

Stečena hemofilija je spontani autoimuni poremećaj u kojem bolesnici s prethodno normalnom hemostazom razvijaju autoantitijela protiv faktora zgrušavanja, najčešće FVIII. Razvoj autoantitijela protiv FVIII dovodi do nedostatka FVIII, što rezultira

nedovoljnim stvaranjem trombina pomoću faktora IXa i kompleksa faktora VIIIa kroz intrinzični put koagulacijske kaskade.

Razvoj autoantitijela faktora IX (FIX) je rjeđi, a prisutnost autoantitijela protiv drugih faktora zgrušavanja-faktora II (FII), V (FV), VII (FVII), X (FX), XI(FXI) i XIII (FXIII), kao i von Willebrandov faktor (vWF) izuzetno je rijedak (Grethlein, S. 2022).

4. Klinička slika hemofilija

4.1. Klinička slika nasljedne hemofilije

Hemofilija A i B

Klinički se hemofilija A i hemofilija B ne mogu razlikovati. Težina kliničke slike ponajprije ovisi o vrsti mutacije i posljedičnoj aktivnosti faktora. Bolest u prvom redu karakteriziraju spontana krvarenja ili krvarenja izazvana minimalnom traumom, i to najčešće u koži, mišićima i zglobovima. Krvarenje u zglob (hemartros) najkarakterističniji je znak takvih bolesnika. Iako se može pojaviti u bilo kojem zglobu, najčešće se viđa u zglobu koljena, lakta, gležnja i ramena.

Naknadna resorpcija i vezana organizacija hematoma može dovesti do degenerativnih promjena i kontraktura (hemofilična artropatija). Krvarenja u druge sustave (hematurija, melena, hematemeza, subarahnoidalna krvarenja i sl.) relativno su rijetka i viđaju se pri najtežim oblicima bolesti. Ovisno o stupnju manjkavosti faktora VIII, razlikujemo tri stupnja bolesti (teška, umjerena i blaga hemofilija) (Tabela 2.). (Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. 2008).

| Oblik i učestalost | Vrijednosti FVIII | Kliničke karakteristike |
|--------------------------|-------------------|--|
| Blaga hemofilija (15%) | >5 IU/dL | Sekundarna krvarenja povezana sa većim zahvatima ili s traumama; obično se otkriva u starijoj dobi |
| Umjerena hemofilija(15%) | 1-5 IU/dL | Sekundarna krvarenja koja se javljaju pri malim zahvatima i lakšim traumama |

| | | |
|-----------------------|----------|---|
| Teška hemofilija(70%) | <1 IU/dL | Spontana krvarenja koja se javljaju od djetinjstva, kada se ne liječi na odgovarajući način, česte su kontrakture |
|-----------------------|----------|---|

Tabela 2. Stupanj, oblici i kliničke karakteristike hemofilija

Subkutana krvarenja (ekhimoze) najčešća su manifestacija hemofilija A, a zatim slijede mišićna krvarenja (hematomi), gastrointestinalna (melena), genitourinarna (hematurija) i retroperitonealna. Intrakranijalno krvarenje je rijetko, ali može biti fatalno. Za razliku od kongenitalne hemofilije A, oštećenje zglobova kao posljedica krvarenja je rijetko.

Krvarenje se često javlja bez uzroka (spontano). Epizode krvarenja često su teške i mogu postati opasne po život. U nekih bolesnika odgođena dijagnoza i prisutnost dodatnih medicinskih problema često su čimbenici koji doprinose ukupnoj težini bolesti. Krvarenje u meka tkiva može brzo napredovati, potencijalno uzrokujući sindrom odjeljka (tzv. compartment syndrome), potencijalno ozbiljno, bolno stanje karakterizirano povećanim pritiskom na mišiće, živce i krvne žile najčešće unutar ruku i nogu, s oštećenjem zbog kompresije tih struktura (Mijatović J., Ozimec – Vulinec Š. 2014).



Slika 2. - Potkožni hematoma kod hemofilije. Veliki difuzni potkožni hematoma na ruci (A) ruci i (B) desnom struku i boku bolesnika s hemofilijom

Izvor: https://www.spandidos-publications.com/article_images/etm/12/6/etm-12-06-3988-g00.jpg

Hemofilija C

Utvrđeno je da kod nedostatka faktora XI postoji vrlo slaba korelacija između razine faktora i kliničkih simptoma. Za razliku od sklonosti krvarenju kod hemofilije A ili hemofilije B, što je jasno povezano s razinom faktora, neki bolesnici s teškim nedostatkom faktora XI nemaju sklonost krvarenju. S druge strane, neki pacijenti s blagim nedostatkom faktora XI pretjerano krvare, a ta nepredvidivost, koja nije u potpunosti razjašnjena, čini hemofiliju C težom za liječenje. Rijetko dolazi do spontanog krvarenja, ali može doći do krvarenja nakon operativnih zahvata. Sklonost krvarenju kod nedostatka FXI općenito je blaga, čak i kod ozbiljnog nedostatka. Klinički simptomi uključuju krvarenje izazvano kirurškim zahvatom, krvarenjem nakon ozljede, epistakse ili teškim menstrualnim krvarenjem. Najveći rizik krvarenja (49%-67%) postoji kod kirurških zahvata koji uključuju operacije urogenitalnog trakta ili

orofaringealne šupljine (tonzilektomija/vađenje zuba) zbog visoke fibrinolitičke aktivnosti. Epizode spontanih krvarenja koje se viđaju kod teškog nedostatka FVIII ili FIX, kao što su hemartroze, krvarenja u mišiće ili krvarenja mekog tkiva, nisu česta kod nedostatka FXI (National Organization for Rare Disorders (NORD) 2021).

4.2. Klinička slika stečene hemofilije

Klinička slika stečene hemofilije može biti različita. Ponekad je klinička slika blaga, ali može se manifestirati s akutnim i novonastalim krvarenjem. Bolesnici nemaju u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi saznanja o ranijim krvarenjima. Treba znati da gotovo 50% bolesnika s ovom vrstom hemofilije nema nikakav precipitirajući ili predisponirajući čimbenik. Krvarenje u zglobove je jako rijetko, najčešće se javljaju krvarenja u kožu (purpura) i krvarenja u meka tkiva / obično kao duboki hematomi. Problem su kao i kod drugih oblika hemofilije krvarenja koja ugrožavaju život bolesnika poput krvarenja u centralni živčani sustav, probavni sustav ili na mjestu postavljanja središnjeg venskog katetera.

5. Dijagnostički postupci kod hemofilije

5.1. Dijagnostički postupci kod nasljedne hemofilije

Sumnja na hemofiliju postavljamo na temelju pozitivne obiteljske anamneze i/ili kliničke slike. One su temeljne za postavljanja sumnje na hemofiliju, a to se onda potvrđuje pomoću laboratorijskih pretraga. U prilog hemofiliji govore dobiveni anamnestički podaci o krvarenjima u ranom djetinjstvu, o spontanim krvarenjima u meka tkiva i zglobove, te produžena krvarenja nakon povreda ili kirurškog, odnosno stomatološkog zahvata.

No za postavljanje konačne dijagnoze hemofilije A ključne su laboratorijske pretrage odnosno testovi zgrušavanja. Potvrda je rezultat laboratorijske pretrage kojom se utvrđuje manjak faktora zgrušavanja VIII .

Jednako tako gensko testiranje je danas uobičajeno za utvrđivanje genetske mutacije koja uzrokuje hemofiliju.

Od koagulacijskih parametara laboratorijski se određuje : protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), vrijeme krvarenja i broj trombocita. Za hemofiliju A govori produženo aPTV, uz normalan PV, te normalno vrijeme krvarenja uz normalan broj trombocita.

Test miješanja s normalnom plazmom provodi se još u slučaju ako u bolesnika utvrdimo produženo aPTV da bi se utvrdilo radi li se o manjku faktora ili o prisutnosti inhibitora. Ako postoji manjak miješanjem s normalnom plazmom dolazi do ispravljanja aPTV-a. Kod u bolesnika sa sniženom aktivnosti FVIII potrebno je odrediti i aktivnost von Willebrandovog faktora da se isključi von Willebrandova bolest (Haemophilia Foundation Australia 2013).

Sumnja na hemofiliju B također se kao i kod hemofilije A temelji na podacima o prethodnim krvarenjima, pozitivnoj obiteljskoj anamneza ili kod krvarenja prilikom operativnih zahvata. Laboratorijska dijagnostika uključuje opće pretrage, te pretrage koagulacije koje uključuju broj trombocita, protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), trombinsko vrijeme (TV) i fibrinogen (Thomas C. 2021).

Hemofilija C

Dijagnostika hemofilije C treba uključivati opsežnu povijest krvarenja kao i laboratorijske pretrage, uključujući protrombinsko vrijeme (PT) i aPTT. Ako su PT ili aPTT produljeni, provodi se studija miješanja. Korekcija na normalni raspon je u skladu s nedostatkom faktora. Nedostatak FXI obično uzrokuje produženje aPTT-a, uz normalno PT, te razine FVIII i FIX . Do produženja aPTT dolazi kada je razina aktivnosti FXI smanjena za manje od 30%. Različiti aPTT reagensi mogu imati različitu osjetljivost na nedostatak FXI. Dok normalni aPTT isključuje ozbiljan nedostatak FXI, on možda neće otkriti djelomični nedostatak (aktivnost FXI 20%-60%), koji još uvijek može biti povezan s kliničkim komplikacijama krvarenja. Određivanje aktivnosti razine FXI doprinosi postavljanju konačne dijagnoze (Lewandowska, M. D. 2021)).

5.2. Dijagnostički postupci kod stečene hemofilije

Tipični laboratorijski nalazi kojima se dijagnosticira stečena hemofilija uključuju:

- Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) koje je obično produljeno i koje se ne ispravlja korekcijskom studijom. Kod produženog aPTV-a, radi se test miješanja s normalnom plazmom da bi se utvrdilo radi li se o manjku faktora ili o prisutnosti inhibitora. U ovom slučaju ne dolazi do korigiranja aPTV-a.
- Vrijeme krvarenja, protrombinsko vrijeme (PT) i broj trombocita su normalni
- Druge razine faktora koagulacije treba odrediti kako bi se utvrdili specifični inhibitori . Tako primjerice za konačnu potvrdu stečene hemofilija A određuje se aktivnost faktora VIII koji je tada snižen, te određivanje razine inhibitora na faktor VIII Bethesda metodom ili modificiranim Nijmegen testom
- Nakon što se otkrije stečeni inhibitor, kvantifikacija razine može biti korisna u odabiru hemostatske terapije u bolesnika kojima je potrebna (Grethlein, S. (2022)).

6. Terapija i nove metode liječenja

6.1. Terapija nasljednih hemofilija

Liječenje hemofilije ovisi o vrsti i težini bolesti, a temelji se na nadomjesnoj terapiji nedostatnog čimbenika zgrušavanja/ faktora VIII u hemofiliji A, faktora IX u hemofiliji B, odnosno faktora XI u vrlo rijetkoj hemofiliji C/. Koncentrati čimbenika zgrušavanja koje danas primjenjujemo u liječenju dobivaju se ili iz ljudske plazme (plazmatski koncentrati zgrušavanja krvi) ili sintetski u laboratoriju rekombinantnom tehnologijom.

U liječenju hemofilije moramo se držati nekih općih pravila. Tako terapija treba započeti što je prije moguće jer simptomi / primjerice simptomi krvarenja u zglobovima, glavobolja/ često prethode objektivnim znakovima krvarenja. Isto tako, lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja, uključujući antikoagulanse, aspirin i druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) općenito treba izbjegavati kod pacijenata s hemofilijom. Tako se bol može liječiti lokalnim mjerama (npr. hladni oblozi, imobilizacija, udloga), te primjerice paracetamolom.

Postoje dva glavna načina primjene nadomjesne terapije : profilaktička primjena i primjena prema potrebi / engl. on demand/.

Profilaktička terapija (primjena faktora u odsutnosti krvarenja) vrlo je učinkovita u smanjenju krvarenja i dugotrajnih komplikacija krvarenja kao što je kronična artropatija u osoba s hemofilijom, posebno onih s teškim nedostatkom faktora. Profilaktička terapija također smanjuje učestalost intracerebralnog krvarenja koje je rjeđe od krvarenja zglobova, ali potencijalno po život opasno. Dodatne prednosti te terapije uključuju smanjenje boli i trajanje hospitalizacije, povećanu sposobnost obavljanja aktivnosti i smanjeni izostanak iz škole ili posla. Profilaktičko liječenje započinje obično u ranom djetinjstvu ili nakon prvog krvarenja. Nadomjestna terapija se aplicira isključivo intravenskim putem i primjenjuje se 1 do 3 puta tjedno / danas postoje već i noviji koncentracije FVIII i FIX koji se mogu aplicirati i jednom tjedno/.

Profilaktička terapija može biti primarna, sekundarna ili intermitentna, ovisno i tome kada se primjenjuje u odnosu na pojavu krvarenja. Primarna profilaksa daje se osobama koje nisu imale epizodu krvarenja, ali imaju visok rizik od krvarenja na temelju ozbiljnog nedostatka faktora (npr. razina aktivnosti faktora VIII ili faktora IX <1%). Stoga se preporučuje zbog visokog rizika od spontanog krvarenja i učinkovitosti profilakse u sprječavanju krvarenja i njegovih komplikacija. Sekundarna profilaksa primjenjuje se u osoba koje su imale više od jedne epizode krvarenja npr. dva ili više krvarenja u isti tzv. ciljni zglob. Cilj je sekundarna profilakse sprječavanje daljnjeg morbiditeta, bez obzira na razinu aktivnosti faktora. Intermitentna profilaksa primjenjuje se u određenim situacijama kada postoji rizik krvarenja obično u osoba s umjerenim ili blagim nedostatkom faktora (razina aktivnosti faktora VIII ili faktora IX >5 posto) i bez prethodnog krvarenja. Ona se primjenjuje nekoliko tjedana do mjeseci, a zatim se prekida, a primjenjuje u specifičnim okolnostima kao što su tjelesne aktivnosti velikog opterećenja, krvarenje zglobova ili kirurški zahvati (Franchini M, Mannucci, P.M 2012).

Primjena prema potrebi znači primjenu nedostatnog faktora samo u slučaju akutnog krvarenja. Terapija se primjenjuje sve do potpunog prestanka krvarenja.

Nadomjestna terapija koja se koristi za liječenje hemofilije A uključuju preparate za zamjenu faktora VIII (koncentracije iz plazme, rekombinantni proizvodi i rekombinantni

proizvodi s produljenim poluživotom). Poluživot danas standardnog primijenjenog FVIII u krvi bolesnika je 8 do 12 sati, a primjenjuje se u sporoj bolus injekciji 3ml/min. Noviji pripravci imaju produžen poluživot i daju se dva puta tjedno.

Emicizumab se sve više koristi za profilaksu kod osoba s hemofilijom A, sa i bez inhibitora. Emicizumab je rekombinantno humanizirano bispecifično monoklonsko protutijelo koje se veže i na faktor IXa i na faktor X istovremeno, zamjenjujući ulogu faktora VIII u homeostazi. Nije učinkovit za akutno krvarenje. Primjenjuje supkutano i ima dug poluživot (četiri do pet tjedana). Terapija započinje početnom dozom od 3mg/kg supkutano tjedno, a potom dozom održavanja od 1,5 mg/kg (Franchini M, Mannucci,P.M 2012; Okaygoun et al. 2021).

DDAVP (desmopresin) je sintetski analog vazopresina (antidiuretskog hormona) koji potiče oslobađanje faktora VIII i von Willebrandova faktora (VWF), ali ne i faktora IX iz granula trombocita i endotelnih stanica. Osobama s blagom hemofilijom A (razina aktivnosti faktora VIII između 5 i 40 posto) može se dati testna doza DDAVP-a kako bi se utvrdilo je li DDAVP učinkovit kod te osobe, i ako jest, može li se koristiti za podizanje razine faktora VIII u uvjetima blagog krvarenja ili invazivnih postupaka. Međutim, ozbiljna i po život opasna krvarenja treba liječiti infuzijom faktora jer odgovor na DDAVP nije trenutačan i možda neće povisiti razinu faktora VIII za postizanje optimalne hemostaze (Franchini M, Mannucci,P.M 2012; Okaygoun et al. 2021).

Nadomjestna terapija s faktorom IX koristi se za liječenje hemofilije B. Prethodno korišteni izvori faktora IX kao što su koncentрати protrombinskog kompleksa (PCC) danas se više ne smatraju se prvom linijom terapije za hemofiliju B zbog povećanog rizika od tromboze kao i rizika od izloženosti plazmi. Danas su dostupni pripravci faktora IX s dužim poluživotom što omogućuje davanje jednom tjedno ili svaki drugi tjedan.

Terapija hemofilije C se također temelji na nadomjestnoj terapiji faktora XI. Poznato je međutim da se simptomi hemofilije C značajno razlikuju i nisu uvijek u korelaciji s

razinama FXI u krvi. Izvori FXI uključuju svježe smrznutu plazmu, derivate krvi ili FXI koncentrate.

6.2. Terapija stečene hemofilije

Terapija stečene hemofilije temelji se na dva principa : zaustavljanju krvarenja i odstranjenju /eliminaciji/ inhibitora. U slučajevima s manjim krvarenjem koje zahtijeva liječenje, pristup je ograničen na izbjegavanje bilo kakvog invazivnog postupka, odnosno prekid uzimanja lijekova povezanih s krvarenjem. Bolesnici s opsežnim krvarenjem zahtijevaju odgovarajuće antihemoragijsko liječenje. Terapija uključuje primjerice primjenu koncentrata aktiviranog protrombinskog kompleksa(aPCC) ili rekombinantni aktivirani faktor VII(rFVIIa). U slučaju nedostupnosti primjenjuju se visoke doze rekombinantnog ili plazmatskog faktora VIII s manjom učinkovitosti.

Odstranjenje/eliminacija inhibitora trebala bi biti usmjerena na uzroke koji su doveli stvaranja tih protutijela, odnosno liječenju osnovne bolesti. U tu svrhu prva linija liječenja uključuje prednizolon samostalno ili u kombinaciji s ciklofosamidom. Rituksimab (anti-CD20 monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje i u liječenju raznih autoimunih stanja) daje se obično kao terapija druge linije u slučaju pogoršanja ili rezistencije. Uspješnost liječenja procjenjuje se na temelju kliničkih i normalizacije laboratorijskih parametara/ normalizacija aPTVa, aktivnosti FVIII i neutralizacije protutijela/ (Franchini M, Mannucci,P.M 2012; Okaygoun et al. 2021).

Razvoj inhibitora

Razvoj aloantitijela na koagulacijske proteine plazme, klinički nazvanih inhibitorima, je relativno rijetko stanje. Javlja se u bolesnika s nasljednim hemofilijama koji često primaju nadomjestnu terapiju za kontrolu krvarenja. Inhibitorna autoantitijela mogu te također javiti u osoba bez genetskog manjka faktora koagulacije / kao posljedica u podlozi autoimune ili maligne bolesti /. Stvaranje aloantitijela / radi se o imunoglobulinu G - IgG/ na FVIII ili FIX danas je glavna komplikacija terapije hemofilija. Prevalencija inhibitora na FVIII procjenjuje se na oko 30% u bolesnika s teškom oblikom hemofilije i na oko 10% u bolesnika s blažim oblikom. Sumnja na postojanje inhibitora se

postavlja u slučajevima kada nema kliničkog odgovora na nadomjestnu terapiju (Okaygoun et al. 2021).

Dijagnostika inhibitora se temelji na istim testovima koji se koriste u dijagnostici nasljednih poremećaja faktora zgrušavanja. Glavna je laboratorijska razlika između nedostatka faktora i postojanja inhibitora da dodatak faktora ne korigira aPTT ako postoji inhibitor. Dodatni testovi uključuju mjerenje i određivanja specifičnog inhibitora.

Terapija bolesnika s inhibitorima ima dva cilja : kontrolu krvarenja i odstranjenje inhibitora i već je ranije opisana u tekstu.

6.3. Novi terapijski pristupi u liječenju hemofilija

Brojni dodatni pristupi smanjenju rizika od krvarenja kod osoba s hemofilijom su u različitim fazama konceptualizacije ili razvoja, uključujući gensku terapiju za hemofiliju A i hemofiliju B.

Primjena nove generacije čimbenika koagulacije (FVIII i FIX) dugog-djelovanja s produženim polu-životom su u odmaklim fazama kliničkih pokusa i značajno će olakšati liječenje naših bolesnika prvenstveno u profilaktičkoj primjeni.

Genska terapija za nasljednu hemofiliju ovoga se trenutka također istražuje u kliničkim studijama. Obzirom da je hemofilija nasljedna bolest u čijoj je patofiziologiji osnovna mutacija gena, logičan je razvoj terapije u tom smjeru. Međutim, ta se vrsta terapije za sada još ne primjenjuje u rutinskom liječenju.

7. Uloga medicinske sestre

Medicinske sestre imaju središnju koordinirajuću ulogu u pružanju sveobuhvatne skrbi za osobe s hemofilijom. Medicinska sestra je ključni dio multidisciplinarnog tima koji sudjeluje u pružanju sveobuhvatne skrbi. Prema postojećim smjernicama uloga medicinske sestre definirana je u koordinaciji pružanja njege, educiranju pacijenata i njihovih obitelji te djelovanje kao prvog kontakta za pacijente i njihove obitelji. Medicinske sestre odgovorne su za početnu kliničku procjenu i za osiguravanje

promptne primjene odgovarajućeg liječenja u akutnim situacijama, te za vođenje kontinuirane skrbi i praćenja.

Bolest hemofilije spada u kategoriju vrlo rijetkih bolesti te se u republici Hrvatskoj (RH) njome bavi izrazito mali broj specijaliziranog medicinskog osoblja. Procjenjuje se da je u RH oboljelo oko 500 ljudi te su većinom muškarci. Kako se to ipak radi o rijetkim bolestima današnji je stav da se takve bolesti liječe u specijaliziranim centrima. Liječenje rijetkih bolesti uključujući i hemofiliju u takvim specijaliziranim centrima dovodi do boljih rezultata i ishoda liječenja te je to danas opće prihvaćena doktrina. To je bio i razlog zašto je primjerice u KBC Zagreb po uzoru na druge razvijene zemlje, još 1973. godine osnovan Centar za hemofiliju za odrasle u Klinici za unutarnje bolesti pri Zavodu za hematologiju. U takvom centru za hemofiliju postoji multidisciplinarni tim sastavljen od specijalista i subspecijalista različitih specijalizacija poput hematologa / voditelj tima/ te stomatologa, fizijatra, ortopeda, hepatologa, fizioterapeuta, psihologa, socijalnog radnika, te po potrebi i drugih specijalista. Važno mjesto u timu ima i medicinska sestra koja je i neophodan član (Pollard D. et al. 2020).

Medicinska sestra odgovorna je za planiranje, provođenje i evaluaciju zdravstvene njege te kao takva mora znati prepoznati pacijentove probleme i sukladno tome djelovati uz kontinuiranu podršku pacijentu i njegovoj obitelji (Lewandowska, M. D. 2021).

Sveobuhvatna skrb za bolesnika s hemofilijom uključuje multidisciplinarnu vještinu medicinske usluge te upotrebu specifične dijagnostičke prakse, primjereno liječenje, te kontinuiranom kontrolom stupnja težine bolesti i njegovim komplikacijama kod svakog pojedinca.

Sveobuhvatna skrb ima za cilj promicanje tjelesnog zdravlja, psihosocijalne dobrobiti i kvalitete života osoba s hemofilijom te smanjenje morbiditeta i mortaliteta.

Uključuje:

1. Sprječavanje krvarenja i oštećenja zglobova
2. Brzo liječenje krvarenja
3. Upravljanje boli
4. Liječenje lokomotornih komplikacija

5. Prevencija i liječenje inhibitora
6. Liječenje komorbiditeta
7. Oralna higijena
8. Procjene kvalitete života i psihosocijalna podrška
9. Genetsko savjetovanje i dijagnostika
10. Stalnu edukaciju i podršku bolesniku/obitelji (Grethlein, S. 2022)

7.1. Procjena bolesnikovog stanja

Dobro educirana medicinska sestra prati bolesnikovo duševno, psihičko, fizičko te socijalno stanje. Zadače medicinske sestre kod bolesnika oboljelog od hemofilije su provesti evaluaciju ukupnog bolesnikovog stanja te pravilno provesti proces zdravstvene njege u individualnom pristupu sa stručnim timom. Medicinska sestra je dužna svojom kompetentnošću pridonijeti provođenju procesa zdravstvene njege. Utvrđivanje potrebe za zdravstvenom njegom provodi se prikupljanjem podataka o bolesniku kao što su klinički pregled te razgovor s bolesnikom i obitelji. Podaci koji se prikupljaju odnose se na znakova /simptome/ unutaršnjeg krvarenja u zglobovima i mišićima, te podaci o pojavi hematurije, melene, hematemeze ili boli. Također je važno i praćenje svih vitalnih znakova poput mjerenja krvnog tlaka i pulsa. Redovitim pregledima utvrđuju se eventualne poteškoće samozbrinjavanja u vanbolničkim uvjetima te uspješnost vođenja dnevnika te se one korigiraju. Razgovorom se procjenjuje bolesnikovo subjektivno suočavanje sa boli, te se mogućim intervencijama i zadanim ciljem, umanjuje pojava boli. U bolničkim uvjetima neposredno nakon kirurških zahvata medicinska sestra dužna je češće kontrolirati bolesnika i mjesto zahvata te o istom izvijestiti liječnika.

7.2. Uloga medicinske sestre kod edukacije bolesnika i obitelji

Medicinske sestre od velike su važnosti u edukaciji bolesnika i obitelji o bolesti hemofilije te specifičnosti procesa zdravstvene njege koja ova bolest zahtijeva. Medicinska sestra provodi edukaciju na način da djeluje odgojno i obrazovno prema bolesniku ili skrbniku bolesnika u slučaju maloljetne osobe. Potrebno je provesti

usmeno i praktično obrazovanje, odnosno naučiti bolesnika o pravilnom procesu samozbrinjavanja. Sukladno njenoj procjeni kapaciteta razumijevanja bolesnika ili skrbnika, izrađuje se individualan plan edukacije. U procesu edukacije medicinska sestra koristi se odgojno obrazovnim metodama poput slika, letaka i modela ljudske lutke sa venama za praktično izvođenje obuke bolesnika. Prva edukacija se savjetuje provesti neposredno prije prve potrebe za samom primjenom terapije i zakazanog dolaska u centar. Medicinska sestra mora bolesnika educirati o pravilnom procesu primjene intravenozne terapije te proces praktički provesti u svrhu provjere znanja bolesnika. Također od velike je važnosti da medicinska sestra educira bolesnika o potrebi da bolesnik provodi praksu vođenja dnevnika kućne terapije, krvarenja te stupnja boli. Edukacija oboljelih od hemofilije obično se započinje već u centrima za hemofiliju. Isto tako primjerice se može provoditi i organizirano u npr. ljetnim kampovima koje organizira Društvo Hemofiličara Hrvatske. Edukacija bolesnika ili skrbnika završava kada je isti siguran u svoje kompetencije samozbrinjavanja te će iste moći primijeniti samostalno bez nadzora. Slijedom toga medicinska sestra ispunjava evaluacijski upitnik i kritički vrednuje savladane vještine i procjenjuje potrebu za eventualnim dopunama znanja bolesnika ili skrbnika.

7.3. Uloga medicinske sestre kod akutnog krvarenja

Od iznimne je važnosti da medicinska sestra pravilno i pravovremeno educira bolesnika oboljelog od hemofilije te njegovu obitelj o postupcima samopomoći u slučaju akutnog krvarenja u zglobove u vanbolničkim uvjetima. Medicinska sestra dužna je educirati bolesnika o važnosti njegove potrebe da reagira postupcima samopomoći već kod pojave subjektivnog osjećaja simptoma krvarenja tzv. pojave aure. Bolesnika medicinska sestra educira o postupcima primjene intravenozne terapije u centru za hemofiliju. Savjetuje se da već pri pojavi aure bolesnik sam primjeni dozu propisane profilakse intravenozno, te nastavi samopomoć preporučenim RICE postupcima /engl. rest, ice, compression, elevation/. To su postupci savjetodavne smjernice koje je objavila svjetska organizacija hemofiličara (eng. WFH - World Hemophilia Federation). Postupci se sastoje od fizikalnih metoda koje pridonose smanjenju boli te smanjenju otoka krvarećeg zgloba. U smjernicama se savjetuje da

ekstremitet u kojemu se nalazi krvarenje položi u povišeni položaj, iznad razine srca. Isti se mora omotati elastičnim zavojem ili kompresom, te obložiti hladnim oblogama u trajanju od 5 minuta, te 10 minuta bez hladne obloge naizmjenično ponoviti postupak. Obavezno je mirovanje. Bolesnika se educira da je nužno u slučaju ne prestanka krvarenja javiti se centru za hemofiliju gdje će se kontrolirati razina faktora zgrušavanja i pojava inhibitora u krvi. Također će se ultrazvukom verificirati opsežnost krvarenja u zglob te će po potrebi dobiti dodatnu dozu profilakse. U slučaju da svi navedeni postupci budu neuspješni upućuje se hitan prijevoz na bolničko liječenje. Kod pojave akutnog krvarenja u bolničkom liječenju medicina sestra dužna je imati u pripravnosti set za primjenu RICE postupka te iste provesti.

7.4. Zbrinjavanje boli

Bol je subjektivni simptom bolesti hemofilije te kao takav zahtjeva individualni pristup kod svakog bolesnika. Najčešći oblik boli je bol u zglobovima, koja može biti akutna ili kronična. Bitno je naglasiti da oboljeli od hemofilije ne smiju konzumirati lijekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, te nesteroidne antireumatike. Zbrinjavanje akutne boli u kućnim uvjetima sastoji se u prvom redu od primjene postupaka za zaustavljanja krvarenja odnosno otklanjanja izvora boli. Slijedom toga preporučuje se peroralna primjena analgetika, dok u se slučaju kronične boli preporučuju analgetski flasteri. Kod hospitaliziranih bolesnika primjenjuje se intravenska terapija protiv boli. Medicinska sestra daje bolesniku upitnik sa skalom boli, te na taj način provodi proces zdravstvene njege u pogledu provođenja sestrinske dijagnoze, te sukladno tome provodi intervenciju uklanjanja boli.

7.5. Kvaliteta života bolesnika sa hemofilijom

Na kvalitetu života bolesnika oboljelih od hemofilije znatno utječe stupanj koagulacijskog defekta te njihovo opće zdravstveno stanje. Od velike su važnosti aktivnosti koje doprinose očuvanju i poboljšanju snage mišićnog tonusa, te održavanje optimalne tjelesne težine u svrhu očuvanja pokretljivosti zglobova i umanjenja mogućih krvarenja. Preporučuje se umjerena tjelesna aktivnost kao što je hodanje, biciklizam i

plivanje. Društvo Hemofiličara Hrvatske pokrenuo je projekt s ciljem poticanja rasta tjelesne aktivnosti članova. Tako su primjerice u konzultaciji sa stručnim službama i pregledom literature odlučili provesti projekt u suradnji sa Hrvatskim društvom nordijskog hodanja te su proveli edukaciju članova na nekoliko lokacija unutar RH.

8. Zaključak

Hemofilija je bolest koja se kod bolesnika manifestira nesposobnošću spontanog zaustavljanja krvarenja. Dijeli se na nasljednu i stečenu hemofiliju te se prema incidenciji svrstava u izuzetno rijetke bolesti koja većinom zahvaća muškarce. Nasljedni oblik bolesti najčešće se dijagnosticira već u ranom djetinjstvu pojavom spontanih krvarenja, dok se stečena većinom pojavljuje u starijoj populaciji te se povezuje s nastankom autoantitijela protiv faktora zgrušavanja uzrokovanim drugim bolestima /poput malignih, autoimunih ili poremećajem rada jetre/. Većina bolesnika su visoko funkcionalni i pravilno educirani o načinu života koju ova bolest zahtijeva. Bolesnici u RH uobičajeno su savjetovani da vode dnevnik bolesti, oni se evaluiraju na redovitoj kontroli te su bitan faktor u ukupnoj evaluaciji bolesnikova stanja.

Medicinska sestra ima izuzetno odgovornu ulogu u skrbi za osobe s hemofilijom. Kao ključni dio multidisciplinarnog tima djeluje kao prvi kontakt za pacijente i obitelji, te je kontinuirano odgovorna za planiranje, provođenje i evaluaciju bolesnikovog stanja. Dobro educirana medicinska sestra pozitivnim utjecajem na bolesnika i obitelj može u velikoj mjeri umanjiti ili potpuno ukloniti tegobe koje donosi ova bolest.

Literatura

1. Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. & Vucelić, B. (2008) *Interna medicina*, IV izdanje. Zagreb, Ljevak.
2. Franković, S. i sur. (2010) *Zdravstvena njega odraslih*. Zagreb: Medicinska naklada.
3. Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M, Barišić I, Erceg D. i sur. (2018). *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi*. 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada.
4. Andreis, I. (2018) *Poremećaji zgrušavanja krvi*. U *Patofiziologija* 8 izdanje, str. 865-873., Medicinska naklada, Zagreb.
5. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D.P. et al. (2021) *Haemophilia*. *Nat Rev Dis Primers* 7, 45. [Online] Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x> [Pristupljeno: 23. srpnja 2022.]
6. Pollard D. et al (2020) *The UK haemophilia specialist nurse: Competencies fit for practice in the 21st century*. *Haemophilia*. [Online] str. 622-630. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496226/>. [Pristupljeno: 23. srpnja 2022.]
7. Mijatović J., Ozimec – Vulinec Š. (2014) *Zdravstvena njega osoba oboljelih od hemofilije*. [Online] Dostupno na: <http://www.shockonlineedition.hr/magazines/34/5bf478458d5330be4e24b291d1933a71.pdf>. [Pristupljeno: 20. srpnja 2022.]
8. Thomas C. (2021) *Nursing Times* [Online] Dostupno na: <https://www.nursingtimes.net/digital-edition/nursing-times-october-2021/> [Pristupljeno: 21. srpnja 2022.]
9. Haemophilia Foundation Australia (2013) *Haemophilia*. [Online] Dostupno na: <https://www.haemophilia.org.au/HFA/media/Documents/Haemophilia/Haemophilia-booklet.pdf> [Pristupljeno: 20. srpnja 2022.]
10. Lewandowska, M. D. (2021) *Factor XI Deficiency*. [Online] Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.012> [Pristupljeno: 19. srpnja 2022.]
11. Grethlein, S. (2022) *Acquired Hemophilia*. [Online] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/211186-overview#showall> [Pristupljeno: 19. srpnja 2022.]

12. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2018) *Hemophilia B*. [Online] Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/> [Pristupljeno: 19. srpnja 2022.]
13. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2017) *Hemophilia A*. [Online] Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-a/> [Pristupljeno: 19. srpnja 2022.]
14. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2021) *Acquired Hemophilia*. [Online] Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-hemophilia/> [Pristupljeno: 20. srpnja 2022.]
15. CYBERMED (2018) *Dijagnosticiranje hemofilije A* [Online] Dostupno na: https://www.cybermed.hr/centri_a_z/hemofilija_a/dijagnosticiranje_hemofilije_a [Pristupljeno: 20. srpnja 2022.]
16. Davoren J, Hsu G. (2019) *Blood disorders. In Pathophysiology of Disease*. str. 568. Ed. Hammer, McPhee; Lange.
17. Franchini M, Mannucci, P.M (2012) *Past, present and future of hemophilia: a narrative review*. OJRD. /:24.
18. Okaygoun et al. (2021) *Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanism*. 28:62., J Biochem Sci.
19. Mehta P, Reddivari AKR. (2021) *Hemophilia*. Dec 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31869071.
20. Windyga J, Baran B, Odnoczko E, Buczman A, Drews K, Laudanski P, Pietrzak B, Sieroszewski P. (2019) *Treatment guidelines for acquired hemophilia A*. Ginekol Pol.;90(6):353-364. doi: 10.5603/GP.2019.0063. PMID: 31276188.

Popis slika

1. Slika 1. Faze procesa zgrušavanja krvi, *Patofiziologija* 8 izdanje, ured. S.Gamulin, M.Marušić, Z.Kovač; Medicinska naklada, Zagreb 2018, str. 869.
2. Slika 2. Potkožni hematomi kod hemofilije. Preuzeto s: https://www.spandidos-publications.com/article_images/etm/12/6/etm-12-06-3988-g00.jpg

Popis tablica

1. Tabela 1. Čimbenici koagulacije i njihovi sinonimi/inačice
2. Tabela 2. Stupanj, oblici i kliničke karakteristike hemofilija

Sažetak

NASLJEDNA I STEČENA HEMOFILIJA

Opisani su nasljedni poremećaji gotovo svih faktora u procesu zgrušavanja krvi. Većina tih poremećaja je vrlo rijetka, a najvažniji i najčešći poremećaji su hemofilije. Nasljedni poremećaji koji uključuju nedostatak triju koagulacijskih čimbenika (VIII, IX i XI) odgovorni su za 90 do 95% poremećaja zgrušavanja i krvarenja koje zajednički uključuje pojam hemofilija.

Danas su poznate tri vrste nasljedne hemofilije : najčešća hemofilija A, zatim hemofilija B, te vrlo rijetka hemofilija C. Ostalih 5 do 10% nasljednih koagulacijskih poremećaja uzrokuju deficiti drugih faktora koji uključuju faktor II, V, VII, X, XII i fibrinogen i nasljeđuju se autosomno recesivno. Stečena hemofilija označava rijetko stanje karakterizirano stvaranjem i prisutnošću antitijela na faktore zgrušavanja, najčešće na faktor VIII. Liječenje hemofilije ovisi o vrsti i težini bolesti, a temelji se na nadomjesnoj terapiji nedostatnog čimbenika zgrušavanja/ faktora VIII u hemofiliji A, faktora IX u hemofiliji B, odnosno faktora XI u vrlo rijetkoj hemofiliji C/. Terapija stečene hemofilije temelji se na dva principa : zaustavljanju krvarenja i odstranjenju /eliminaciji/ inhibitora. Genska terapija za nasljednu hemofiliju ovoga se trenutka također istražuje u kliničkim studijama. Procjenjuje se da je u RH od hemofilije oboljelo oko 500 osoba, većinom muškaraca. Kako se to ipak radi o rijetkim bolestima današnji je stav da se takve bolesti liječe u specijaliziranim centrima. Liječenje rijetkih bolesti uključujući i hemofiliju u takvim specijaliziranim centrima dovodi do boljih rezultata i ishoda liječenja te je to danas opće prihvaćena doktrina. U takvim centrima postoji multidisciplinarni tim sastavljen od specijalista i subspecijalista različitih specijalizacija poput hematologa / voditelj tima/, stomatologa, fizijatra, ortopeda, hepatologa, fizioterapeuta, psihologa, socijalnog radnika, te po potrebi i drugih specijalista. Važno mjesto u timu ima i medicinska sestra koja je i neophodan član.

Sveobuhvatna skrb ima za cilj promicanje tjelesnog zdravlja, psihosocijalne dobrobiti i kvalitete života osoba s hemofilijom te smanjenje morbiditeta.

Summary

HEREDITARI AND ACQUIRED HEMOPHILIA

Hereditary disorders of almost all factors in the blood clotting process have been outlined. Most of these disorders are very rare, but the vital and most common are hemophilic disorders. Hereditary disorders which include lack of the three coagulation factors (VIII, IX i XI) account for 90 to 95% of disorders in clotting and bleeding, which jointly refer to the concept of hemophilia. Three types of hereditary hemophilia are known today: the most common is hemophilia A, followed by hemophilia B, and the very rare hemophilia C. The remaining 5 to 10% of hereditary coagulation disorders are caused by the deficits of other factors, which include the factor II, V, VII, X, XII and fibrinogen, all referring to autosomal recessive inheritance. The acquired hemophilia denotes a rare condition, characterized by the formation and presence of antibodies to clotting factors, most often factor VIII. The treatment of hemophilia depends on the type and length of the illness, and it is based on replacement therapy of the lacking clotting factor /factor VIII in hemophilia A, factor XI in hemophilia B, i.e. factor XI in very rare haemophilia C/. the therapy for acquired hemophilia is based on two principles: stopping bleeding and removal /elimination/ of inhibitors. Genetic therapy for hereditary haemophilia is currently also being researched in clinical studies. It is estimated that approximately 500 patients suffer from hemophilia in the Republic of Croatia, mostly men. Since this is the case of rare illnesses, the present opinion is that such illnesses are treated in specialized centers. Treatment of rare diseases in such specialized centers, including the treatment of hemophilia, leads to better treatment results and outcomes, so this is the current generally accepted doctrine. In such centers there is a multidisciplinary team, composed of specialists and sub-specialists of various specializations, such as hematologists/the team leader/, stomatologists, psychiatrists, orthopedic specialists, hepatologists, physiotherapists, psychologists, social worker, but also other specialists if needed. The important role in the team is reserved also for the nurse, who is an essential team member. The comprehensive care is aimed at promoting physical health, psycho-social welfare and quality of life in persons with hemophilia, as well as mitigation of morbidities.

Popis kratica

SPCA - Akcelerator pretvorbe serumskog protrombina

AHF - Antihemofilični factor

AHG - Antihemofilični globulin

PTA - Prehodnik tromboplastina plazme

kb - Kilobarn

PV - Protrombinsko vrijeme

aPTV - Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

IgG - Immunoglobulin G

aPCC - Aktiviranog protrombinskog kompleksa

RICE- /engl. rest, ice, compression, elevation

WFH - World Hemophilia Federation

NSAID – engl./ Non-steroidal anti-inflammatory drugs