

# Diagnostika vrodených krvácavých porúch sekundárnej hemostázy: jednoduchý sprievodca pre bežné klinické laboratóriá

MUDr. Tomáš Šimurda, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., Ing. Ingrid Škorňová, PhD., RNDr. Jela Ivanková, MUDr. Pavol Hollý, PhD., prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, JLF UK a UNM, Martin

Diagnostika vrodených krvácavých porúch sekundárnej hemostázy zostáva vždy veľkou výzvou pre väčšinu klinických laboratórií. Krvácanie môže byť spôsobené buď získanými, alebo vrodenými príčinami, ktoré vedú k poruche primárnej alebo sekundárnej hemostázy. V praxi neexistujú všeobecne platné laboratórne postupy pre diagnostiku krvácavých porúch, preto sme vytvorili jednoduchý návod pre rutinné klinické laboratóriá. Tento pragmatický prístup k identifikácii a diagnostike vrodených krvácavých porúch sekundárnej hemostázy so sebou nesie určitú stratégiu založenú na zhromažďovaní údajov osobnej a rodinnej anamnézy a výsledkoch prvej línie testov, na ktorú následne nadväzujú analýzy druhej, ale aj tretej línie, ktoré rozhodnú o závažnosti krvácania konkrétneho fenotypu. Častá prítomnosť krvácaní do hlbokých štruktúr, skôr než mukokutánnych krvácaní, poukazuje na poruchu sekundárnej hemostázy. Aj keď pozitívna rodinná anamnéza je častá u pacientov s vrodenými poruchami, nedostatok klinicky významných symptómov u príbuzných pacientov môže svedčiť o získanej poruche hemostázy. Ďalší krok v diagnostike zahŕňa vyhodnotenie koagulačných testov prvej línie (protrombínový čas, aktivovaný parciálny tromboplastínový čas a vyšetrenie fibrinogénu), čo má význam najmä v prípade negatívnej rodinnej anamnézy, pri ktorej nie je podozrenie na konkrétny nedostatok faktora. Prítomnosť abnormálnych údajov z týchto testov a variabilná kombinácia ich výsledkov je potom užitočná pre vyšetrenie druhou líniou testov, najmä vyšetrenia jednotlivých koagulačných faktorov, ktoré potom poskytujú základ pre predbežnú diagnózu. Na definitívne potvrdenie diagnózy je potrebná tretia línia testov (imunologické testy koagulačných faktorov a geneticko-molekulová analýza), ktorá je sústredená do špecializovaných centier.

**Kľúčové slová:** deficit faktorov, diagnostika, koagulácia, krvácavé poruchy, laboratórne testy, sekundárna hemostáza

## *Diagnosics of inherited bleeding disorders of secondary hemostasis: an easy guide for routine clinical laboratories*

The investigation of inherited bleeding disorders of secondary hemostasis remains a great challenge for most clinical laboratories. Bleeding can be essentially caused by a variety of acquired or congenital conditions which impair either primary or secondary hemostasis. Since a universally agreed approach for the diagnostics of hemorrhagic disorders is still unavailable, this article aims to provide an easy guidance for routine clinical laboratories. This pragmatic approach to identifying and diagnosing inherited bleeding disorders of secondary hemostasis entails a multifaceted strategy based on a collection of personal and family history, the results of first-line tests which can then be followed by second- or third-line analyses to definitely establish the specific nature and the severity of the bleeding phenotype. Briefly, the presence of profound hemorrhages rather than mucocutaneous bleeding is suggestive of a disorder of secondary hemostasis. Although a positive family history is frequently reported in patients with congenital conditions, the lack of clinically meaningful symptoms in patient's relatives is not absolutely indicative of an acquired disorder. The next step encompasses the assessment of first-line coagulation tests (i.e., prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen), if family history is not suggestive of a specific factor deficiency. The emergence of abnormal data of these assays and the variable combination of their results is then helpful to guide the performance of second-line tests, in particular specific factor assays which will then provide a reasonable basis for a preliminary diagnosis. Third-line tests (immunoassays coagulation factors and genetic and molecular analysis) which is concentrated in the specialized centers is necessary for the final confirmation of the diagnosis.

**Key words:** bleeding disorders, coagulation, diagnosis, factor deficiencies, laboratory testing, secondary hemostasis

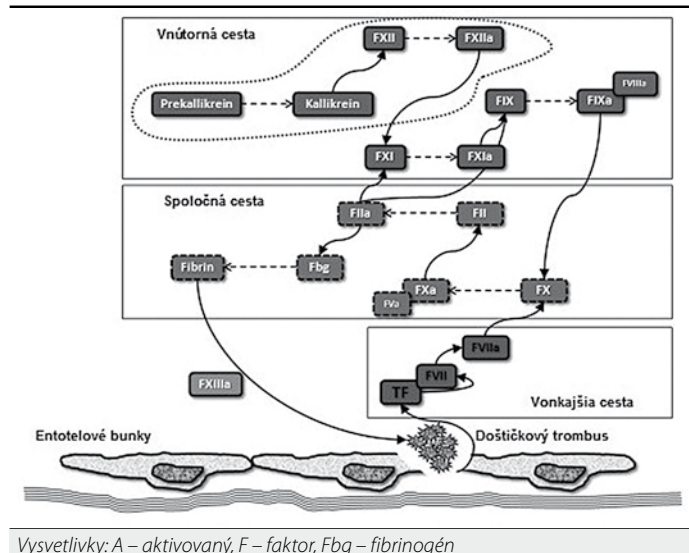
*NewsLab*, 2016; roč. 7(2): 98–101

### Klinická anamnéza

Hemostáza je považovaná za komplikovaný mechanizmus v organizme, ktorého cieľom je zabrániť nadmernému krvácaniu v mieste poranenia cievy (1). Proces zastavovania krvácania začína v mieste poškodenia endotelu, čo ma za následok spustenie procesu primárnej hemostázy, ktorý v nasledujúcom kroku vedie k spusteniu aktivácie sekundárnej hemostázy (obrázok 1).

Aj keď všetky vrodené poruchy zrážania krvi sa vyznačujú spoločným klinickým symptómom – krvácaním, charakter, lokalizácia a intenzita krvácania sa zvyčajne pri jednotlivých poruchách hemostázy značne líši. V tabuľke 1 sú uvedené charakteristické klinické prejavy pri jednotlivých vrodených poruchách sekundárnej hemostázy. Deficity FVIII a FIX (hemofília A a B) majú tendenciu vykazovať rôzne klinické prejavy

**Obrázok 1.** Model hemostázy *in vivo* (Prerušovaná čiara zahŕňa prekalikreín, kalikreín a FXII vo „vnútornej ceste“, poukazuje, ako je táto časť hemostatickej dráhy *in vivo* významná.)



Vysvetlivky: A – aktivovaný, F – faktor, Fbg – fibrinogén

iných deficitov faktorov, avšak keďže sú X-viazané recesívne ochorenia, majú väčšinový podiel v mužskej populácii. Zriedka u symptomatických žien môže byť diagnostikovaný deficit FVIII alebo FIX, ak však sa tieto deficity diagnostikujú, zvyčajne tieto pacientky definujeme ako „symptomatické nosičky“ (2). Ďalšie vzácne krvácajúce ochorenia sekundárnej hemostázy sú väčšinou dedené autozomálne recesívne, a preto sú ženy a muži postihnutí s rovnakou frekvenciou (3). Najtypickejším klinickým príznakom deficitu faktora býva prítomnosť podkožných krvácaní, krvácaní z nosa, úst a u žien menorágie. Najzávažnejšie deficity FVIII a FIX môžu mať prítomné život ohrozujúce krvácanie po poranení, traume, menorágie, krvácania po rozsiahlych chirurgických zákrokoch alebo aj po menších invazívnych zákrokoch, ako je extrakcia zuba. Okrem týchto klinických prejavov sa u pacientov s ťažkou formou hemofilie často objavujú opakované spontánne krvácania do kĺbov, ktoré môžu viesť až k rozvoju hemofilickej artropatie. Zníženie týchto spontánnych krvácaní a rozvoja artropatie môžeme docíliť adekvátnou profylaktickou liečbou (1). Charakteristickými klinickým prejavmi porúch trombocytov a niektorých foriem vWCH sú mukokutánne krvácania. Avšak, tieto prejavy sú zriedkavé u pacientov s vrodenou poruchou sekundárnej hemostázy. Dôležitá je podrobná rodinná anamnéza krvácania, v tomto prípade sú u príbuzných prítomné časté krvácajúce prejavy, avšak treba myslieť aj nato, že neprítomnosťou krvácajúceho prejavu v rodinnej anamnéze nemôžeme jednoznačne vylúčiť vrodenú poruchu hemostázy, pretože *de novo* mutácie sú zodpovedné až za jednu tretinu všetkých prípadov (4). Okrem toho v diferenciálnej diagnostike by sme mali myslieť aj na poruchy, ktoré sú charakterizované prítomnosťou protilátok proti koagulačným faktorom (napríklad získaná hemofília) (5). Dôležitý je aj vek nástupu klinických príznakov, pretože vrodené poruchy, najmä tie najzávažnejšie (hemofília A a B, ktorá sa vyznačuje aktivitou koagulačného faktora < 5 %) sa zvyčajne objavujú už pri narodení alebo počas raného detstva.

**Tabuľka 1.** Najčastejšie klinické príznaky vrodených krvácajúce porúch sekundárnej hemostázy

Vrodený deficit	Najčastejšie klinické príznaky
Deficit fibrinogénu	hematómy, krvácanie z nosa a dutiny ústnej, menorágie
Deficit faktorov II a V	hematómy, krvácanie z nosa alebo po chirurgickom zákroku, menorágie
Deficit faktora VII	hematómy, krvácanie do podkožia, z nosa, dutiny ústnej, urogenitálneho traktu alebo po chirurgickom zákroku, menorágie
Deficit faktorov VIII a FIX	krvácanie do kĺbov a svalov, krvácanie po poranení, chirurgickom zákroku alebo po extrakcii zubov
Deficit faktora X	hematómy, krvácanie z nosa a dutiny ústnej, po poranení alebo chirurgických zákrokoch, menorágie
Deficit faktora XI	krvácanie z nosa, po extrakcii zubov (oneskorené), po poranení, chirurgickom zákroku, menorágie
Deficit faktora XII	asymptomatické
Kombinovaný deficit FV + FVIII	krvácanie z nosa, z ďasien, po poranení, chirurgickom zákroku, drobné hematómy, menorágie
Deficit faktora XIII	hematómy, krvácanie z nosa a dutiny ústnej, po chirurgických zákrokoch, menorágie

### Prvá línia hemokoagulačných testov

Pôvodný model koagulácie, ktorý pozostáva z vonkajšej, vnútornej a spoločnej cesty, už dlho reprezentuje spoločný základ prvej línie testov a bol vyvinutý na skríning pacientov s podozrením na krvácajúce ochorenia. Tieto testy zahŕňajú protrombínový čas (PT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), trombínový čas (TT) a vyšetrenie fibrinogénu (FBG) (1) PT, pôvodne vyvinuté Quickom v roku 1935, ktoré je základným koagulačným testom, založeným na citrátovej plazme a aktivácii vonkajšej dráhy zrážania krvi (F VII) pomocou kalciového tromboplastínu (6). Tento test je preto väčšinou citlivý na poruchu FVII a ďalších faktorov spoločnej cesty koagulácie (FX, protrombín a FBG) (obrázok 1). PT môže byť vyjadrený v sekundách alebo ako pomer medzi pacientovou a referenčnou plazmou v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR), v ktorom je pomer upravený indexom porovnania aktivačných vlastností tromboplastínu s medzinárodným referenčným tromboplastínom (7). Hoci hodnoty vyjadrenia v INR sa bežne používajú na monitorovanie perorálnej antikoagulačnej terapie antagonistom vitamínu K, výsledky INR môžu byť spoľahlivo použité u vyšetovaných pacientov s vrodenými alebo získanými (ochorenia pečene) poruchami koagulačných faktorov (8). Príčinami predĺženého PT môže byť nesprávny odber a preprava vzorky, malabsorpcia (čo vedie k nedostatku vitamínu K), ochorenia pečene, afibrinogénia, diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), inhibícia koagulačných faktorov pri užívaní priamych antikoagulantov, najmä liekov inhibujúcich FXa (apixaban a rivaroxaban) (9, 10). aPTT bol pôvodne vyvinutý Langdellom et al. v roku 1953. Test je založený na rekalcifikovanej citrátovej plazme, do ktorej je pridaný parciálny tromboplastín spoločne s jedným z aktivátorov vnútornej cesty koagulácie (kaolín, oxid kremičitý, kyselina elágová) (1). Tento test je citlivý na poruchy faktorov vnútornej cesty koagulácie (FVIII, FIX, FXI, FXII, prekallikreín) a taktiež aj FX, protrombín a FBG (obrázok 1). Podobne ako PT, môže byť vyjadrený v sekundách alebo ako pomer (7). Je zaujímavé, že deficit FXII je najčastejšou príčinou

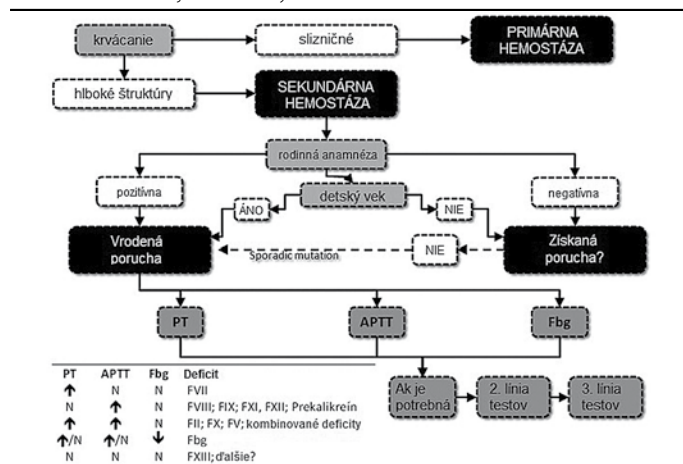
abnormálne predĺženého aPTT (30 až 50 % všetkých prípadov), čo je považované za benigný stav. Predĺžené aPTT býva pri deficitoch faktorov FVIII, FIX, FXI, FXII, ale aj pri nesprávnom odbere a preprave, pri ťažkej vWCH, inhibítoroch koagulačných faktorov, DIC, lupus antikoagulans, pri liečbe heparínom (najmä s nefrakcionovaným heparínom), kumarínom, alebo aj pri užívaní priamych perorálnych antikoagulancií (9, 10). Vyšetrenie FBG prebieha pomocou dvoch základných metód – funkčná a imunologická (3). Funkčná metóda podľa Claussa bola pôvodne opísaná v roku 1957, je založená na zriedenej citrátovej plazme (1 : 10) a premene FBG na fibrín pridaním vysokej koncentrácie (100 U/ml) trombínu. Riedenie plazmy má za cieľ obmedziť potenciálny inhibičný vplyv heparínu alebo fibrín/FBG degradačných produktov vrátane D-dimérov. Čas potrebný na vytvorenie zrazeniny sa potom preniesie na kalibračnú krivku, z ktorej sa vypočíta konečná koncentrácia FBG (11). Metóda podľa Claussa je najviac používanou metódou v klinických laboratóriách, pričom imunologické testy FBG (elektroimunodifúzia alebo metóda LIA – liquid immuno assay) sa používajú ako sekundárne testy pri diagnostike dysfibrinogenémie, pri ktorej je diskrepancia výsledkov medzi koncentráciou antigénu a funkčnou aktivitou FBG (3, 4).

### Druhá a tretia línia hemokoagulačných testov

Abnormalita testov prvej línie môže byť príčinou jednej alebo viacerých vrodených porúch sekundárnej hemostázy, avšak neumožňuje presne charakterizovať poruchu, preto ani jednoznačne určiť spôsob liečby. Všetky rutinné klinické laboratória môžu ľahko vykonávať testy PT, aPTT a testy FBG (12, 13). Avšak významné technologické pokroky, ku ktorým došlo v priebehu posledných desaťročí, umožnili okrem rutinných testov hemostázy vykonávanie ďalších špecifických testov, ktoré umožňujú zlepšiť a identifikovať danú poruchu, a tým klasifikovať závažnosť ochorenia. Tieto testy sú väčšinou založené na vyšetrení jednotlivých koagulačných faktorov. Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (ISTH) uvádza klasifikáciu vrodených porúch sekundárnej hemostázy podľa funkčnej aktivity koagulačného faktora na ťažkú, stredne ťažkú a ľahkú formu. Z tohto dôvodu sú závažné deficity charakterizované zvyškovou aktivitou FII, FV, FVIII, FIX < 1 %; FVII, FX, FXI a FXII 5 – 10 %, a FBG < 0,1 g.l<sup>-1</sup> (14, 15, 16). Hoci táto klasifikácia môže byť užitočná pre manažment liečby, je pozoruhodné, že klinický fenotyp je tiež závislý od ďalších faktorov, ako je vek, príčina krvácania (diéta, trauma, pečenej a obličkovej funkcie), funkcia primárnej hemostázy (funkcia a počet krvných doštičiek, úroveň aktivity a vWF), aktivita iných koagulačných faktorov a fibrinolytického potenciálu (15).

Medzi ďalšie testy druhej línie, ktoré sa môžu realizovať v rutinných klinických laboratóriách, patria test na diferenciálnu diagnostiku medzi vrodeným deficitom koagulačného faktora, prítomnosťou inhibítorov alebo antikoagulancií (17), testy na diagnostiku vWCH (vWF antigén a aktivita, napríklad ristocetínový kofaktor, test väzby kolagénu – collagen binding assay – CBA (1) a trombínový čas (TT). TT je založený na rekalcifikovanej citrátovej plazme a aktivácii tvorby fibrínu pridaním trombínu do testovanej vzorky. Tento test sa používa hlavne na detekciu porúch FBG a na identifikáciu kontaminovanej vzorky s inhibítorom trombínu, najmä liekmi inhibujúcimi FIIa, ako je napríklad dabigatran. Aj keď tento test bol pou-

**Obrázok 2.** Základný algoritmus skríningu pacientov s vrodenými poruchami sekundárnej hemostázy



Vysvetlivky: APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, FBG – fibrinogén, PT – protrombínový čas

žívaný v minulosti ako test prvej línie, jeho využitie na skrínung pacientov s podozrením na vrodené poruchy sekundárnej hemostázy je do značnej miery irelevantné, vzhľadom na to, že kombinácia testov PT, aPTT a FBG, ktorú väčšina laboratórií vykonáva, je dostatočná (18). Samozrejmosťou je, že TT môže byť užitočný ako súčasť rutínnej diagnostiky na odlíšenie liečby heparínom a priamymi inhibítormi anti-Xa (10).

Testy tretej línie zahŕňajú imunologické metódy na odlíšenie kvantitatívnych porúch od kvalitatívnych porúch koagulačných faktorov a taktiež k nim zaraďujeme aj genetické analýzy, ktorých cieľom je identifikácia špecifických mutácií v géne kódujúcom príslušný koagulačný faktor. Týmto testami dodávame jasný obraz o tejto skupine ochorení (1). Za zmienku stojí, že testy tretej línie nie sú bežne dostupné a často sú finančne náročnejšie a zároveň vyžadujú špecializované technické vybavenie a správnu interpretáciu výsledkov. Táto diagnostika je sústredená do špecializovaných centier (3).

### Pragmatický diagnostický prístup u pacienta s neobjasneným krvácaním

Vzhľadom na zložitosť primárnej a sekundárnej hemostázy by mala presná diagnostika vrodených krvácaných porúch sekundárnej hemostázy zahŕňať zhromažďovanie údajov osobnej a rodinnej anamnézy, výsledky prvej línie testov (skrínungových testov), ktoré sú doplnené vyšetreniami druhej alebo aj tretej línie testov. Tieto vyšetrenia definitívne stanovia klinický fenotyp pacienta (4). Prístup k diagnostike pacienta s vrodenou krvácanou poruchou sekundárnej hemostázy možno navrhnúť niekoľkými praktickými odporúčaniami, ktoré sú uvedené na obrázku 2. Pri poruchách sekundárnej hemostázy je prítomný častejší výskyt hematómov do hlbokých štruktúr (tabuľka 1) ako mukokutánnych krvácaní, aj keď vytvorenie hranice medzi poruchami primárnej a sekundárnej hemostázy býva často ťažko stanoviteľné (12). Pri podozrení na poruchu primárnej hemostázy (porucha funkcie alebo počtu trombocytov) je dôležité doplniť špecifické testy na vWCH (antigén a aktivita vWF), aby sa vylúčila alebo potvrdila buď prítomnosť vWCH, alebo iných porúch trombocytov (19, 20). Ako už bolo

spomenuté, pozitívna rodinná anamnéza krvácavého ochorenia je dôležitá pre prítomnosť vrodeného stavu. Avšak, nedostatok klinicky významných symptómov u príbuzných pacienta nie vždy svedčí o získanej poruche (až 30 % deficitov koagulačných faktorov sa javí ako *de novo*). Ak bol nástup prvých klinických prejavov pri narodení alebo v ranom detstve, zväčša ide o vrodené poruchy oproti získaným poruchám, ktoré môžu vzniknúť počas celého života (DIC, získaná hemofília, inhibitory na iné koagulačné faktory, ochorenia pečene, antikoagulačná terapia) (1).

## Záver

Prítomnosť krvácaní do hlbokých štruktúr poukazuje na poruchu sekundárnej hemostázy. U pacientov s vrodenými poruchami je častá pozitívna rodinná anamnéza, nedostatok klinicky významných symptómov u príbuzných pacientov môže svedčiť o získanej poruche hemostázy. Dôležité v rámci diagnostiky krvácajúcich porúch sekundárnej hemostázy je okrem vyhodnotenia koagulačných testov prvej línie aj vyšetrenie testov druhej línie, najmä vyšetrení jednotlivých koagulačných faktorov, ktoré nám poskytujú základ pre predbežnú diagnózu. Na definitívne stanovenie diagnózy je nutné doplniť aj testy tretej línie (imunologické testy koagulačných faktorov a geneticko-molekulová analýza), ktoré nám potvrdzujú konečnú diagnózu, prípadne konkrétny deficit faktora (kvantitatívne alebo funkčné).

**Podakovanie:** Práca bola podporená projektmi: APVV 0222-11, Vega 1/0168/16, Grant Univerzity Komenského (UK/334/2015) a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktoré sú spolufinancované zo zdrojov EÚ.

## Literatúra

- Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Inherited disorders of blood coagulation. *Ann Med.* 2012;44:405–18.
- Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:571–576.
- Šimurda T, Dobrotová M, Staško J, et al. Vrodené poruchy fibrinogénu. *Interná med.* 2016;16:95–98.
- de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *SeminThromb Hemost.* 2013;39:585–595.
- Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:433–446.
- Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:215–222.
- Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M. Dangers in the practice of defensive medicine in hemostasis testing for investigation of bleeding or thrombosis: part I – routine coagulation testing. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:812–824.
- Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:462–467.
- Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:185–197.
- Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:208–227.
- Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem.* 2004;41:430–440.
- Kitchen DP, Jennings I, Kitchen S, et al. Bridging the gap between point-of-care testing and laboratory testing in hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:272–278.
- Bonar R, Mohammed S, Favaloro EJ. International normalized ratio monitoring of vitamin K antagonist therapy: comparative performance of point-of-care and laboratory-derived testing. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:279–286.
- White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al.; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:560.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al.; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1938–1943.
- Šimurda T, Dobrotová M, Staško J, et al. Afibrinogénémia a dysfibrinogénémie. *Vask med.* 2015;7:78–80.
- Kershaw G, Orellana D. Mixing tests: diagnostic aides in the investigation of prolonged prothrombin times and activated partial thromboplastin times. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:283–290.
- De Simone N, Sarode R. Diagnosis and management of common acquired bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:172–181.
- Škorňová I, Staško J, Hollý P, et al. Analýza multimérov von Willebrandovho faktora pri von Willebrandovej chorobe. *Vask med.* 2014;6:32–34.
- Staško J, Stančíková L, Sokol J, et al. Krvácavé trombocytopatie. *Vask med.* 2013;5:74–80.



**MUDr. Tomáš Šimurda**

Národné centrum hemostázy a trombózy  
Klinika hematológie a transfúziológie, JLF UK a UNM  
Kollárova 3, 036 01 Martin  
tsimurda@orava.sk