

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Zdravotně sociální fakulta**

**Trombofilní genové mutace a jejich zdravotně sociální komplikace**

Bakalářská práce

Jméno autora:  
Štorková Marie, DiS.

Vedoucí práce:  
prof. Ing. Václav Řehout, CSc.

2009

## Abstrakt

Cílem této bakalářské práce bylo popsat problematiku trombofilních genových mutací ze zdravotně sociálního hlediska a zjistit zda tyto vrozené trombofilie mohou způsobit i komplikace psychosociální. Tato práce má 2 části: Teoretická část se věnuje genetické podstatě trombofilních genových mutací, komplikacím zdravotním a psychosociálním. Dále v této části uvádím praktické informace pro život s trombofilií. Praktická část byla vypracována využitím kvantitativního výzkumu, technikou anonymního dotazníku. Dotazník obsahoval 24 otázek. 3 otázky byly stratifikační. 21 otázek se vztahovalo k řešené problematice komplikací trombofilních mutací, z toho 7 otázek na zdravotní komplikace, 6 otázek na související psychosociální komplikace a 8 otázek zjišťovalo informovanost respondentů o jejich diagnóze a zdrojích těchto informací. Otázky č. 8-15 byly určeny pouze pro ženy.

Výběrovým souborem byli respondenti oslovení přes webové servery Babycafe.cz a Doktorka.cz (97%) a dále klienti Záchrané služby Asociace Samaritánů České republiky Praha-západ (3%). Celkový počet respondentů byl 86 (100%), z toho 77 (90%) žen a 9 (10%) mužů. Po vyhodnocení dotazníků byly výsledky zpracovány do grafů.

Pro celkem 87% žen byly tyto komplikace traumatizující, z toho pro 41% velmi traumatizující. 6% respondentek má v plánu nebo už změnilo zaměstnání, v souvislosti s diagnózou trombofilní mutace nebo její komplikace. Ze strachu ze zranění a komplikací 28% respondentů omezilo své sportovní aktivity. Jako celkově omezující vnímá trombofilie 63% respondentů, z toho 10% respondentů omezují velmi v jejich životním stylu. Dle výsledků se potvrdila hypotéza, která zněla: Komplikace trombofilních genových mutací jsou nejen zdravotní, ale i psychosociální. K lepší informovanosti a prevenci komplikací vrozených trombofilií by měly přispět informativní internetové stránky vytvořené na podkladě této práce – <http://www.trombofilie.estranky.cz/>

## **Abstract**

### **Thrombophile gene mutations and their health social complications**

The objective of this thesis was to describe thrombophilic gene mutations from the health and social viewpoint and to find out if these innate thrombophilias may also cause psychosocial complications. The thesis consists of two sections: The theoretical section deals with the genetic nature of thrombophilic gene mutations, their health and social complications. Practical information for life with thrombophilias is also given. The practical section of the thesis was carried out by means of quantitative research, using the technique of anonymous questionnaires. The questionnaire consisted of 24 questions. 3 questions were stratificational. 21 questions were related to the issue concerned – thrombophilic gene mutation complications, 7 questions of which were focused on health complications, 6 on psychosocial complications and 8 questions were aimed at finding the respondents' awareness on their diagnosis and sources of information. The questions number 8 – 15 were addressed only to women.

The chosen set of respondents were persons addressed through web servers Baby-café.cz and Doktorka.cz (97%) and clients of the Association of Samaritans of the Czech Republic Rescue Service Prague – west (3%). The total number of respondents was 86 (100%), 77 of whom were women (90%) and 9 (10%) men. The questionnaires were evaluated and the data were turned into graphs. For 87% of women altogether these complications of thrombophile gene mutations were being traumatic, from these 40% very traumatic. 6% of respondents (women) are planning or had changed their occupations already, in connection with the diagnosis thrombophile gene mutations. For fear of vulnerability and complications 28% of respondents had limited their sport's activities. As limiting in the whole perceive the thrombophilia 63% of respondents, from that 10% of respondents are being very limited in their life style. The hypothesis saying: "Thrombophilic gene mutation complications are not only connected with physical health, but they are also psychosocial" was confirmed according to the research results. Informative website made up on the basis of this research - <http://www.trombofilie.estranky.cz/> - should contribute to better awareness and prevention of innate thrombophilias complications.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Trombofilní genové mutace a jejich zdravotně sociální komplikace vypracovala samostatně a s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě/ v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích

Marie Štorková, DiS

### **Poděkování**

Touto cestou chci poděkovat všem, kteří mi byli nápomocni při tvorbě mé bakalářské práce. Především svému vedoucímu práce prof. Ing. Václavu Řehoutovi, CSc. za ochotu při konzultacích, cenné rady, připomínky a podklady pro mou práci. Dále chci poděkovat Mgr. Marii Štorkové za technickou pomoc.

## OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>1. SOUČASNÝ STAV</b> .....	<b>10</b>
1.1 Trombofilní genové mutace z klinického hlediska.....	10
1.1.1 Minimum z genetiky.....	10
1.1.1.1 Geny.....	11
1.1.1.2 DNA.....	12
1.1.1.3 Mutace obecně.....	12
1.1.1.3.1 Klasifikace mutací.....	13
1.1.1.3.1.1 Mutace spontánní.....	14
1.1.1.3.1.2 Mutace indukované.....	14
1.1.1.3.1.3 Genové mutace.....	15
1.1.1.3.1.4 Strukturní aberace chromozomů.....	16
1.1.1.3.1.5 Numerické aberace chromozomů.....	17
1.1.1.3.1.6 Somatické a gametické mutace.....	17
1.1.1.3.1.7 Mutace vitální a letální.....	18
1.1.1.4 Evoluční význam mutací.....	18
1.1.1.5 Možnosti testování genetických laboratoří.....	18
1.1.2 Trombofilie.....	19
1.1.2.1 Leidenská mutace.....	20
1.1.2.1.1 Dědičnost Leidenské mutace.....	23
1.1.2.2 Mutace v genu pro MTHFR.....	24
1.1.2.2.1 Dědičnost mutace v genu pro MTHFR.....	26
1.1.2.3 Mutace protrombinového genu.....	28
1.2 Komplikace ze zdravotního hlediska obecně.....	28
1.2.1 Tromboembolická nemoc.....	28
1.2.1.1 Hluboká žilní trombóza.....	29
1.2.1.2 Posttrombotický syndrom.....	30
1.2.1.3 Plicní embolie.....	30
1.2.1.4 Cévní mozková příhoda.....	31

1.2.1.5 Akutní infarkt myokardu.....	32
1.2.2 Komplikace v těhotenství.....	32
1.2.2.1 Tromboembolie v těhotenství.....	33
1.2.2.2 Warfarinová embryopatie.....	34
1.2.3 Komplikace farmakoterapie.....	35
1.2.3.1 Warfarin.....	35
1.2.3.2 Nízkomolekulární hepariny.....	35
1.3 Komplikace psychosociální.....	36
1.3.1 Psychosociální vliv zdraví a nemoci.....	36
1.3.2 Psychosociální aspekty potratu.....	37
1.4 Informace pro život s trombofilií.....	38
1.4.1 Trombofilie a hormonální antikoncepce.....	38
1.4.2 Cestování.....	39
1.4.3 Dietní opatření.....	39
1.4.4 Kontroly krevní srážlivosti.....	40
1.4.4.1 CoaguChek.....	40
1.4.5 Lékové interakce.....	41
<b>2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA.....</b>	<b>42</b>
2.1 Cíle práce.....	42
2.2 Hypotéza.....	42
<b>3. METODIKA PRÁCE.....</b>	<b>43</b>
3.1 Použité metody a techniky.....	43
3.2 Charakteristika výzkumného souboru.....	43
<b>4. VÝSLEDKY.....</b>	<b>45</b>
<b>5. DISKUSE.....</b>	<b>70</b>
5.1 Diskuse ke kritériím výzkumu.....	70
5.2 Diskuse k otázkám.....	70
<b>6. ZÁVĚR.....</b>	<b>73</b>
<b>7. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ.....</b>	<b>75</b>
<b>8. KLÍČOVÁ SLOVA.....</b>	<b>80</b>

<b>9. PŘÍLOHY.....</b>	<b>81</b>
------------------------	-----------



## ÚVOD

Už to budou dva roky od doby, kdy jsem se z plného zdraví ocitla v bezprostředním ohrožení života. Prožila jsem si anabázi, po které mi byly stanoveny diagnózy trombofilních genových mutací. Začala jsem se o ně zajímat a hledala jsem podrobnější informace, např. na internetu. „Prosurfovala“ jsem hodiny aniž bych našla vše co by mě zajímalo. Zajímala mě podstata mé diagnózy, její souvislosti a jak vůbec k takovýmto mutacím dochází. Zajímala jsem se i o to, co tyto mutace znamenají pro život a jaká jsou rizika. Tato diagnóza může a nemusí změnit život, ale důležité je vědět.

Toto téma jsem si vybrala proto, aby se lidé jako jsem já, mohli o sobě dozvědět o něco více. Tato práce není pojata jako informační sylabus, který by chtěl nahrazovat lékaře. Práce je především pro zvědavé jedince, pro které byla genetika vzdálenou vědou a možná stále je, ale kteří se o svých mutacích dozvěděli a vyvolalo to v nich zájem. Zajímá je „proč“ a „jak“. O trombofilních genových mutacích se příliš nemluví, jsou relativně vzácné a nejen laici, ale existují i lékaři, kteří o nich mnoho nevědí. Pro většinu lidí nezáživné téma začíná být zajímavé, pokud se týká jich samotných.

Zároveň mě zajímají komplikace trombofiliků a dle ohlasu je zřejmě přirozené zajímat se o lidi, kteří jsou nám v něčem podobní. Této sondě do života trombofiliků se věnuje praktická část.

## 1. SOUČASNÝ STAV

Vzhledem k širokému rozsahu poruch hemostázy a počtu lidí, kteří jimi trpí, je jasným trendem současné medicíny soustřeďovat péči o tyto pacienty do specializovaných center. Názvy mohou mít různé (trombotické centrum, antikoagulační ambulance, antikoagulační klinika), ale mají stejný smysl a poslání. V současnosti funguje systém antikoagulačních klinik nejlépe v Nizozemí. Na těchto klinikách se soustřeďuje péče o pacienty s poruchami krevního srážení. V České republice v dnešní době fungují tři velká centra (v Praze, Brně a Hradci Králové), která poskytují komplexní péči o pacienty s poruchami krevního srážení včetně trombofilních a krvácivých stavů, a několik menších center (Nový Jičín, Pelhřimov, Ústí nad Labem a další), která poskytují zejména specializovanou péči pacientům s trombofilními stavy. Kromě péče o pacienty je jejich úkolem také spolupráce s praktickými lékaři a jejich vzdělávání. Praktičtí lékaři totiž léčí asi 80 % všech pacientů s trombózou. Centra pro diagnostiku a léčbu poruch hemostázy jsou ustavována na návrh České hematologické společnosti ČLS JEP s cílem o racionální centralizaci péče o nemocné s definovanými poruchami hemostázy. Hematologie se v současné době dynamicky vyvíjí a je již vybavená propracovanými diagnostickými postupy a velmi efektivními léčebnými prostředky pro zvládnutí poruch krevního srážení (Bálková, <http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=173912>).

### *1.1 Trombofilní genové mutace z klinického hlediska*

#### *1.1.1 Minimum z genetiky*

Lidský genom lze popsat jako sbírku informací, programů, algoritmů, jejich spouštění a vypínání. Lidský genom je schopen reprodukce, adaptace a vývoje v čase. Z lékařského pohledu se hledá vztah mezi genotypem a fenotypem, který by se mohl nějak využít k optimalizaci fenotypu. Genetická podmíněnost se na vzniku chorob podílí různou měrou. Od téměř stoprocentní genetické podmíněnosti až po téměř, ale

nikdy ne zcela, úplnou nezávislost. Nejmenší jednotkou, odpovědnou za tento genetický determinismus, je v detailu jeden nukleotid, bodová mutace, která změní normální formu genu – alelu – v alelu patogenní. Ve skutečnosti může o výsledku rozhodovat i alela druhá, tedy genotyp v daném lokusu, a nakonec i celková genová výbava jedince – celý genom (Brdička, 2001).

### ***1.1.1.1 Geny***

Lidský organismus obsahuje 46 chromozomů ve 23 párech (viz. příloha č. 1 a č. 2). Z každého páru je jeden zděděný od matky a jeden od otce. 22 párů chromozómů je identických u mužů i žen, tyto se nazývají autozomy. Zbývající dva chromozómy nazýváme pohlavní chromozomy a označují se X a Y. Od ženy zdědí potomek vždy chromozom X. Jakého pohlaví bude potomek, záleží tedy na muži. Pokud spermie předá chromozom X, pohlaví bude ženské, pokud Y, bude to syn. Máme dvě kopie každého chromozomu a chromozomy uchovávají naše geny, z toho důvodu máme i dvě kopie (alely) každého genu, který je obsažen v autozómech (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/cz/prediktivní-genetika>).

Genem nazýváme úsek DNA se specifickou funkcí, který je při dělení buňky schopen vytvářet svoje vlastní identické kopie, které přenáší do dalších generací. Každý chromozom obsahuje tisíce genů a každý z nich je dlouhý tisíce bází (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/cz/prediktivní-genetika>).

Výsledky výzkumu Human Genome Project z roku 2001 upřesňují počet genů v lidském genomu na 30 000-40 000 (Sršeň, 2005). V každém genu řetězec bází obsahuje instrukce k tvorbě jednotlivých proteinů a každému proteinu náleží konkrétní funkce lidského těla. Tento protein pak může být například enzymem, strukturálním proteinem nebo signálním proteinem. Například některé enzymy jsou důležité při trávení potravy, strukturální proteiny dávají našim buňkám tvar a signální molekuly umožňují buňkám vzájemně komunikovat. Každý gen obsahuje signální sekvence bází, které podávají informace buňkám, který gen by měl být využitý ke splnění dané funkce. Tyto sekvence mohou například obsahovat instrukce k tomu, aby protein odpovědný za

růst vlasů byl tvořen pouze v buňkách na pokožce naší hlavy, nikoli v každé buňce našeho těla (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/cz/prediktivní-genetika>).

### ***1.1.1.2 DNA***

DNA (deoxyribonukleová kyselina) je dlouhá molekula, která je obsažená v jádru skoro každé z našich buněk (viz. příloha č. 3). DNA je nositelkou genetické informace, RNA (ribonukleová kyselina) se podílí na realizaci této informace. DNA lze přirovnat k počítači. Kdybychom využili DNA jako paměťové medium, pak by v 1000 litrech vody mohlo být obsaženo tolik DNA s pamětí, kolik jí bylo ve všech počítačích dodnes vyrobených dohromady (Brdička, 2001). Skládá se z jednotlivých částí nazvaných báze. Purinové báze A (adenin), G (guanin) a pyrimidinové T (thymin, v RNA ho zastupuje uracil) a C (cytosin). Každá molekula DNA je tvořena dvěma samostatnými spirálami, které jsou spojené vodíkovými můstky. Párují se vždy A na jedné straně můstku a naproti němu je vždy T. Stejně tak se páruje C s G. Tyto kombinace A/T a C/G se nazývají páry bází. Spirály se stáčí do tvaru nazvaného dvojité šroubovice. Část DNA dlouhá miliony bází ve spojení s některými proteiny tvoří chromozom. DNA je uložena v našich buňkách ve formě chromozomu (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/cz/prediktivní-genetika>).

### ***1.1.1.3 Mutace obecně***

Mutace jsou proces, který způsobuje trvalé změny v DNA. Mohou být příčinou patologických stavů nebo mohou umožňovat získání inovované vylepšené funkce. Díky těmto mutacím vzniká genetická různorodost populace a také evoluce člověka (Sršeň, 2005).

Podstatou mutací jsou buď velké změny (ztráta, duplikace, strukturní přestavba chromozomů) anebo to mohou být tzv. bodové mutace (ztráta, duplikace či přestavba malých úseků DNA), přičemž bývá postihnutý jen jediný nukleotid. Nelze rozpoznat jen na klinické úrovni, zda je postihnutý segment DNA v rozsahu jednoho genu, nebo zda

jde o úsek kódující více genů. Mutace se vyskytují v kódující i nekódující části DNA. Proměnlivost znaků se řídí pravidly kombinování genů, tedy pravidly mendelismu. Nové alely vznikají z dosavadních mutacemi. Mutace je prakticky vždy změna v DNA. Mutace v genech se nazývají genové. Pokud je změna DNA tak hluboká, že se odrazí ve změně celého chromozomu, jde o mutaci chromozomovou. Označuje se jako strukturní aberace chromozomu. Pokud se mutace týká celé chromozomové sady, zůstanou všechny geny i chromozomy nezměněny, ale změní se standardní počet chromozomů, a tím i celková dávka jednotlivých genů v buňce. Toto se označuje jako mutace genomová, nebo také jako numerická aberace chromozomů (Sršeň, 2005).

Obecně jsou mutace změny neprogramované, nekódované a náhodné. Mají svou příčinu, ale vznikají spontánně s určitou statistickou pravděpodobností. Jde o změny trvalé pro celý další život organismu. Na další generace jsou přenosné pokud postihnou gametu nebo jsou-li do ní přeneseny buněčným dělením. Ve většině případů znamenají tyto mutace určité poškození buňky, ztrátu či patologickou změnu určité genové funkce. Organismus se před mutacemi chrání, a to už dvojitou šroubovicí DNA. Postihne-li poškození jen jeden řetězec (což je běžné), buněčné opravné mechanismy mohou poškození opravit. Je zde tedy určitá schopnost reparace mutací. Pro syntézu nového párového řetězce je využit nepoškozený řetězec se správnou sekvencí (Sršeň, 2005).

#### ***1.1.1.3.1 Klasifikace mutací***

Mutace lze klasifikovat podle celé řady hledisek v závislosti na tom, jaký účel klasifikací sledujeme, např.:

- a) Podle kauzálního hlediska - mutace *spontánní* a *indukované*
- b) Podle charakteru, rozsahu poruchy DNA - mutace *genové*, *strukturní aberace chromozomů* a *genomové* (numerické aberace chromozomů).
- c) Podle typu postižených buněk - mutace *somatické* a *gametické*
- d) Podle stupně poškození buňky - mutace *vitální* a *letální*

(Wikipedie, <http://cs.wikipedia.org/wiki/mutace>).

#### ***1.1.1.3.1.1 Mutace spontánní***

*Spontánní mutace* – zatím se neodhalila kauzální souvislost s exogenními faktory. Spontánní mutace vznikají v různých genech s různou konstantní frekvencí pro daný gen. Pravděpodobnost, že v tělové buňce mutace nastane, je přímo úměrná mj. rozsahu jejího genomu a trvání jejího buněčného cyklu (Šmarda, 2003).

#### ***1.1.1.3.1.2 Mutace indukované***

*Indukované mutace* – lze experimentálně dokázat souvislost s vnějšími faktory. Výskyt mutací lze podstatně zvýšit působením určitých fyzikálních faktorů nebo chemických látek. Toto se využívá k účelům šlechtitelským a také k výzkumným účelům. Činitelé vyvolávající mutace se nazývají mutagenní neboli indukční faktory. Nejběžnější fyzikální mutagenní faktor je krátkovlnné, ionizující i neionizující záření, především záření rentgenové a radioaktivní (vyvolávající radiomutace). Mutaci může ovšem vyvolat i tepelný šok nebo ultrazvuk. Je známo velmi mnoho chemických mutagenních látek (látky genotoxické). Pro člověka je nebezpečných cca 60 základních typů chemických látek, jsou to především: činitla deaminující (např. dusitany), alkylační činitla (např. dimethylsulfát), silná oxidační činitla (např. peroxidy), aromatické aminy (např. benzidin), nitrosloučeniny, azobarviva atd. Existují i epigenetické mutageny, např.: nikl, arsen, mangan nebo antibiotika (aktinomycin D, mitomycin). To jsou látky, které DNA nepoškozují přímo, ale narušují funkci enzymů nezbytných pro replikaci či reparaci DNA. Nejméně 80% mutagenů působí současně karcinogenně (rakovinotvorně). Z tohoto hlediska je vznik nádoru dán somatickou mutací. V dnešní době se neustále zvyšují koncentrace mutagenů kolem nás (emise z energetiky, průmyslu, výfukové plyny, látky používané v zemědělství k ochraně rostlin atd. (Šmarda, 2003).

### 1.1.1.3.1.3 Genové mutace

Standardní alela genu může být mutována v jinou zásahem v kterémkoli místě své délky. Tato změna může mít různý rozsah. Nejčastěji jde o některou ze změn týkající se bází. Gen je ve své podstatě věta vytvořená z bází A, T, G a C. Tento úsek DNA je zodpovědný za to, jakým způsobem má být tvořen protein. Jakákoli změna ve větě může změnit její význam a tím pádem změnit i produkováný protein nebo způsob, kterým buňky protein vyrábějí. Stejně jako je mnoho různých způsobů jak změnit gen, tak existuje i mnoho způsobů děláním překlepů ve větách. Jako příklad některých typů mutací použijí větu: „Ten můj dům je jak sen.“ jako příklad genu.

- A) *Substituce (nahrazení)*: Substitucí nazýváme jednoduchou změnu v bázi nebo „písmenu“ genového úseku. Např. tato změna písmene ve větě: „ Ten můj dům je jak sen.“ na „Ten můj dům je jak sen.“ V DNA se kvůli jediné změně báze, může změnit protein, který geny vytvářejí.
- B) *Posun čtecího rámce*: Při této mutaci je jedna nebo více bází přidána nebo smazána. Lze to připodobnit k přidávání nebo ubírání písmenek ve větě. Naše buňky čtou DNA ve „slovech“ složených ze tří písmen, a proto přidávání nebo ubírání písmen změní každé následující slovo. Tento typ mutace dělá DNA nesmyslnou, působí často zkrácený protein. V naší vzorové větě je odstraněno „m“ ze slova dům, při zachování původního rozmístění písmen: „Ten můj dům je jak sen.“
- C) *Delece (ztráta)*: Tato mutace vzniká vynecháním části DNA. Může být menšího rozsahu, např. odstranění jen jednoho „písmene“ nebo „slova“ a nebo je dost rozsáhlá na to, aby změnila množství sousedících genů na chromozomu. Delece může také zapříčinit posun čtecího rámce. Delece změní originální větu eliminací např. slova „dům“: „Ten můj dům je jak sen.“ takto: „Ten můj je jak sen.“
- D) *Inzerce (vlození) nadpočetného nukleotidu (nukleotidů)*: Tato mutace vychází z přidání DNA. Také může zapříčinit posun čtecího rámce. Mívá za následek

nefunkční protein. Změní originál: „Ten dům je jak sen.“ na „Ten dům je jak zlý sen.“

- E) *Inverze*: V této mutaci je celá sekce DNA obrácena. Jedná se buď o malé inverze uvnitř genů nebo velké inverze, zahrnující rozsáhlé oblasti chromozomu a pojmu několik genů (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/cz/jake-typy-mutaci-existuji>).

Mezi mutace patří i změny, při nichž se pozměňují nikoliv báze, ale sacharid nebo fosfát nukleotidu. Všechny tyto mutace označujeme jako *bodové*. Bodová změna však může vést i k mutaci *posunové*, a to v případě, změní-li při translaci „čtení“ všech tripletů od mutovaného bodu až ke konci genu. Je to závažný typ mutace, protože v jeho důsledku se změní pořadí aminokyselin. Taková mutace změní protein, který je podle genové informace syntetizován, protože mutantní mRNA do něj zařadí chybné aminokyseliny. Je-li však mutován bod (triplet) těsně před koncem genu, nemusí se mutace projevit. Ze struktury proteinu (tj. také enzymu) vyplývá i jeho funkce, a proto může mutace způsobit změnu ve struktuře nebo koncentraci řady dalších látek, a tím rozmanité fenotypové efekty. Fenotypově se neprojeví bodová změna v takovém místě proteinové molekuly, které není významné pro funkci – tzv. *mlčící mutace*. Stejně je to i pokud změní mutace kodon v jiný, „synonymní“ – kódující tutéž aminokyselinu. Existují také *podmíněné mutace*, které jsou v poslední době výzkumně velmi zajímavé. Tyto podmíněné mutace se fenotypově projeví jen za určitých vnějších podmínek, např. tepelně citlivé mutace, které se projeví pouze za zvýšené teploty, při běžné teplotě okolí se neprojeví (Šmarda, 2003).

#### **1.1.1.3.1.4 Strukturní aberace chromozomů**

Strukturní aberace se vyznačují změnou struktury chromozomu nebo více chromozomů. Každá změna standardní struktury chromozomu je spojena se změnou pořadí nebo i počtu genů v něm, protože tato změna je výsledkem významného poškození jeho DNA. Zlom chromozomu v jednom či více místech vyvolává strukturní



aberrace. Zlomem je chromozom zkrácen a rozdělí se na dvě části; fragment s centromerou a fragment bez centromery, který je při příštím jaderném dělení ztracen (i se svými geny) – delece.

Mezi další typy strukturních aberrací patří:

- A) *intersticiální delece* – jedno rameno chromozomu je současně postiženo dvěma zlomy, které z něj „vyštípnou“ určitou část bez centromery;
- B) *inverze* – opět dva zlomy v ramenu, ale „vyštípnutá“ část je do něj vsazena v opačném směru o 180°;
- C) *chromozomový prstenec* – vzniká spojením obou konců DNA odlomeného fragmentu;
- D) *translokace* – změna chromozomu, při které se odlomená část chromozomu určitého páru připojí ke chromozomu páru jiného. Při translokaci vzájemné (reciproké) si dva chromozomy vzájemně vymění své odlomené části.

Oproti genovým mutacím jsou strukturní aberrace chromozomů často překážkou normálního průběhu miózy. Gamety nesoucí aberantní chromozom mívají omezenou schopnost podílet se na oplození a i v případě úspěšného oplození mohou být příčinou neživotnosti zygoty (Šmarda, 2003).

#### ***1.1.1.3.1.5 Numerické aberrace chromozomů***

Spočívají ve změně standardního počtu chromozomů v buňce. Eukaryotní buňka pak nemá  $2n$  chromozomů, ale více či méně. Typickou numerickou aberrací je Downův syndrom (Šmarda, 2003).

#### ***1.1.1.3.1.6 Somatické a gametické mutace***

U mutacích somatických proběhne mutace v somatické, tj. diploidní tělové buňce. Gametická mutace proběhne v haploidní gametě. Podle Mendlových zákonů je pak do další generace přenesena každá mutace gametická (nachází se v gametách a je přenesena na všechny buňky potomka). Somatická mutace vznikla v somatických

buňkách na různé úrovni postzygotického vývinu jedince. Mutované alely mohou být oproti ostatním alelám recesivní nebo dominantní. Ztrátové mutace bývají recesivní. Dominantní mutace, které přinášejí organismu schopnost provádět určitou novou funkci, jsou vzácné (Šmarda, 2003).

#### ***1.1.1.3.1.6 Mutace vitální a letální***

Vitální mutace umožňují přežití organismu alespoň do reprodukčního věku. Letální mutace nejsou slučitelné se životem. Mutovaná alela daného genu může být výjimečně i později mutována znovu a to opačným směrem, zpět k alele standardní. Tento proces se označuje jako reverze mutace, mutace zpětná (Šmarda, 2003).

#### ***1.1.1.4 Evoluční význam mutací***

Mutace v genotypch jedinců vedou ke změnám výskytu genových alel v jejich populacích. Změna alelových frekvencí znamená vývojový krok populace a proto jsou mutace hybným činitelem evoluce druhů. V souvislosti s evolucí působí mutace v součinnosti s působením přírodní selekce členů populace podle jejich fenotypů. Evoluční význam mohou mít jen ty mutace, které mají pro své nositele v určitém prostředí pozitivní selekční význam. Většinou však své nositele ochuzují, poškozují nebo zabíjí (Rosypal, 2003).

#### ***1.1.1.5 Možnosti testování genetických laboratoří***

V posledních letech vznikla celá řada laboratoří a genetických pracovišť orientovaná na molekulárně genetické, cytogenetické nebo genealogické analýzy. Lze např. provést genetické vyšetření, které odhaluje genetické dispozice k různým onemocněním a vlastnostem organismu. Speciální analýzou DNA lze stanovit náchylnost k více než dvaceti často se vyskytujícími nemocem a fyziologickým schopnostem organismu. Výsledky tohoto genetického vyšetření upozornují klienta i

jeho lékaře na možná rizika vzniku závažných onemocnění a dávají možnost zasáhnout včas a efektivně v rámci preventivních opatření. Každý analyzovaný jedinec je pak poučen o preventivních opatřeních, dle genetických požadavků jeho organismu. Analýzou genů lze zjistit informace také o různých vlastnostech lidského organismu. K těmto vlastnostem patří například schopnost organismu odbourávat škodlivé látky a alkohol, což souvisí se stárnutím a dispozicemi k rakovině. GenScan analyzuje dispozice např. k infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, cévní trombóze, rakovině prsu a vaječníků, rakovině prostaty, rakovině plic, diabetu, Alzheimerově chorobě atd. Výsledkem je sestavení obsáhlé souhrnné zprávy, kde jsou uvedeny výsledky vyšetření důležitých DNA polymorfizmů. Prvním krokem při tomto genetickém vyšetření je bezbolestný odběr vzorku DNA. Odběr je prováděn speciálním tampónem určeným pro odběr genetického materiálu z povrchu sliznice v ústech. Poté je vzorek odeslán do laboratoře, kde je z něho izolována DNA. Tato izolovaná DNA je podrobena komplexní genetické analýze. Závěrečná zpráva je předána klientovi přibližně za 8 až 10 týdnů. Výsledky k posouzení zprávy patří především do rukou lékaře či klinického genetika (GHC Genetics, <http://www.genscan.com/czgs/produkty/genscan>).

### ***1.1.2 Trombofilie***

Trombofilie je stav zvýšené pohotovosti k tvorbě trombů. Jde o větší náchylnost ke srážení krve. Dříve se označovala jako hyperkoagulace. Pravděpodobnému vzniku trombózy v zátěžových situacích lze zabránit vhodnou profylaxí, pokud je trombofilie včas rozpoznána. Z medicínského i ekonomicko-společenského hlediska je to výhodnější než trombózu a její následky léčit. Kromě zábrany embolizace uvolněného trombu do plicnice, jde také o zábranu následné žilní insuficience a posttrombotického syndromu, který může vyústit až vznikem bércových vředů. Postižená céva totiž už nebude po proběhlé trombóze stejná jako dříve. Hyperkoagulaci způsobuje zvýšená produkce koagulačních faktorů (viz. příloha č. 4) a inhibitorů fibrinolýzy v periferní krvi a takto zvýšená hladina může být podmíněna i geneticky (Kvasnička, 2003a).

Trombofilii rozlišujeme na získanou a vrozenou. Trombofilie je výsledkem vzájemného působení negenetických a genetických faktorů. K důležitým negenetickým faktorům patří věk, poranění tkání, hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčba, těhotenství, obezita, malá tělesná aktivita. Genetické faktory ovlivňují koagulační kaskádu (viz. příloha č. 5) nejčastěji prostřednictvím antitrombinu III, proteinu C a S. Tyto relativně vzácné defekty stojí v kontrastu ke dvěma nejčastějším poruchám prokoagulačních molekul – rezistenci faktoru V k aktivovanému proteinu C (Leidenská mutace) a zvýšené hladině protrombinu (Kacerovský, [www.gyne.cz/clanky/2004/304c11.htm](http://www.gyne.cz/clanky/2004/304c11.htm)).

Vedle protrombogenních mutací existují i mutace protitrombogenní. V konečném důsledku může být tedy jedna heterozygotní trombofilní mutace plně kompenzována a celý život se nemusí projevit. Na tento případ ukazují i nosiči Leidenské mutace FV, kteří se dožili vysokého věku (nad 70 let) aniž by prodělali žilní trombózu (Kvasnička, 2003a).

### ***1.1.2.1 Leidenská mutace***

Dahlbäck a kol. popsal v roce 1993 tzv. rezistenci na aktivovaný protein C (APC-R), jejíž příčina bývá většinou v bodové mutaci FV (Penka et al., 2001). Roku 1995 skupina v čele s profesorem Bertinou učinila zásadní objev bodové mutace v genu pro koagulační faktor V. Tato mutace byla detekována u více než 90% jedinců s laboratorními projevy rezistence na aktivovaný protein C. Podle místa objevu byla nazvána leidenskou a mutovaný protein byl nazván FV Leiden (Redakce Zdravotnických novin, 2000).

Leidenská mutace v genu pro faktor V je nejběžnější genetickou predispozicí k trombózám. Jedná se o bodovou mutaci v podobě substituce nukleotidu G (guanin) za A (adenin) na místě 1691 v molekule DNA tohoto genu (FV G1691A). Následkem této nukleotidové substituce je substituce aminokyseliny argininu (Arg = R) za glutamin (Gln = Q) v peptidickém řetězci na místě 506 (FV R506Q). To zapříčiňuje rezistenci

faktoru V k antikoagulační aktivitě APC (aktivovaný protein C), tzv. APC rezistence (Laboratoř forenzní genetiky, [www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc](http://www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc)).

Protein C je přirozený inhibitor koagulační kaskády, působí jako antikoagulant v krevní koagulační kaskádě. V plasmě se vyskytuje jako neaktivní prekurzor. Na povrchu endotelu cév působí trombin navázaný na trombomodulin změnu proteinu C v jeho aktivovaný stav (APC). APC je pak schopen, spolu s proteinem S, inaktivovat koagulační faktor V a VIII. Tímto mechanismem je bržděna nadměrná tvorba trombinu. Takto je inhibována celá koagulační kaskáda. Přirozený inhibitor aktivovaného faktoru V je aktivovaný protein C. Když je tedy díky mutaci faktor V rezistentní k APC, dochází tím k nerovnováze v koagulační kaskádě (Karetová, 2002).

Převážná většina případů rezistence k APC (až 95%) je podmíněna bodovou mutací G1691A ve faktoru V. Rezistence k APC je důležitý rizikový faktor, jelikož mnohonásobně zvyšuje riziko trombotizace v porovnání s normou. Mezi další rizikové faktory patří hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčba, vyšší věk, nadváha, nedostatečná pohybová aktivita, kouření a pozitivní rodinná anamnéza. Riziko může být až 100 násobné při kombinaci s dalšími mutacemi (FII, MTHFR) (Laboratoř IFCOR-99, [www.ifcor.cz/info.php](http://www.ifcor.cz/info.php)). Penka et al. (2001) uvádí, že přítomnost mutace faktoru V zvyšuje riziko tromboembolických komplikací 5-10krát u heterozygotů a 50-100krát u homozygotů, navíc se zvyšuje riziko retrombózy. Tuto mutaci nalézáme u 20-60% osob postižených trombofilií. Laboratoř forenzní genetiky v Brně uvádí, že tato mutace je přítomna přibližně u 20% všech případů žilní trombózy, asi 50% hlubokých žilních trombóz s rodinnou historií a přibližně v 60% trombóz spojených s těhotenstvím. Dále uvádí, že riziko venózních trombóz u homozygotních jedinců je přibližně 10x vyšší než u heterozygotů a přibližně 90x vyšší než u jedinců bez mutace. Vyšší výskyt trombóz u homozygotů pro Leidenskou mutaci než u heterozygotů ukazuje na kodominantní způsob dědičnosti (Laboratoř forenzní genetiky, <http://www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc>).

Potvrdit tuto mutaci lze pouze molekulárně genetickým vyšetřením faktoru V (PCR vyšetření). Stanovení APC-R není specifické, neboť se lze setkat se získanou formou APC-R např. v těhotenství, při podávání orálních kontraceptiv atd. (Penka et al.,

2001). APC rezistence může být vyvolána i pouhým snížením hladiny faktoru V. Pokud se u jedné osoby setká snížená hladina faktoru V a zároveň heterozygocie F V Leiden je tento stav označován jako „pseudohomozygotní APC rezistence“. Heterozygoti Leidenské mutace se u nás tvoří cca 5% populace, homozygoti F V Leiden se vyskytují 1 na 5000 obyvatel (Kvasnička, 2003a).

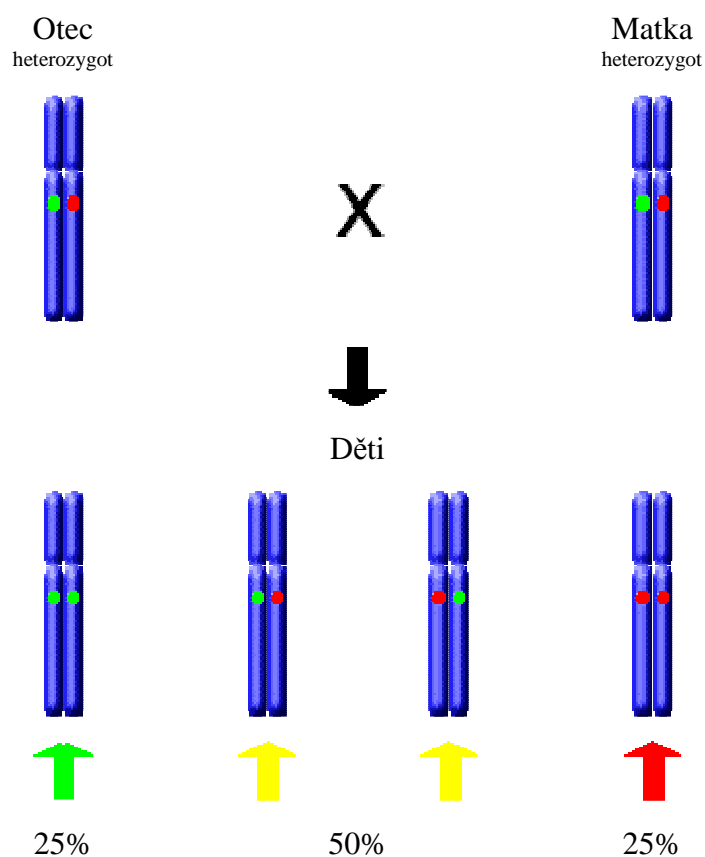
Výskyt Leidenské mutace vykazuje zajímavou závislost na rase a zeměpisných faktorech. Nejčastěji byla prokázána u kavkazské populace severských zemí, především ve Skandinávii a v některých severských oblastech Německa byla tato mutace detekována až u 20% běžné populace (Redakce Zdravotnických novin, 2000). Sršeň (2005) popisuje nejvyšší výskyt mutace FV Leiden ve Švédsku a postupně směrem na jih pokles výskytu, přičemž nejnižší výskyt je v Itálii a ve Španělsku. Penka et al. (2001) uvádí, že prevalence této dominantně dědičné mutace faktoru V je v Evropě a Severní Americe u bílé rasy 3-15% ve zdravé populaci a v ostatních částech světa se vyskytuje spíše vyjíměčně. Jinde se uvádí výskyt u Evropanů a Severoameričanů 5% (Laboratoř forenzní genetiky, <http://www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc>).

Tato mutace vykazuje zřetelný „founder effect“, což bylo zjištěno populačně genetickým výzkumem – vznikla asi před 30 až 40 tisíci lety u určitého „zakladatele“ bílého kavkazského původu a přinášela svým nositelům nějakou genetickou výhodu. Lze se např. domnívat, že vážná krvácející zranění, která vedla v severských podmínkách rychle k hemoragickému šoku, u nositelů této mutace méně krvácela, nebo že ztráty nosiček mutace při porodu byly mírnější. Mutace F V Leiden se v asijské a černošské populaci prakticky nevyskytuje (Redakce Zdravotnických novin, 2000).

Penka a kol. (2001) nepokládá Leidenskou mutaci za rizikový faktor pro idiopatickou plicní embolii ani pro arteriální trombózy. V literatuře se objevují zprávy o souvislosti vyššího výskytu mutace u tranzitorní mozkové ischemie a u mozkové žilní trombózy. Pouze u kuřáček s Leidenskou mutací byl popsán i vyšší výskyt infarktu myokardu (Penka et al., 2001).

### 1.1.2.1.1 Dědičnost Leidenské mutace

Leidenská mutace je autozomálně intermediární onemocnění, což znamená, že příznaky onemocnění se vyskytují u homozygotů i heterozygotů, u homozygotů jsou vyjádřeny intenzivněji. Přibližně 5 % lidí je heterozygotem pro toto onemocnění (Genetický brevíř sanatoria Repromeda, <http://repromeda.cz/genetika/cs/index.php>).



➔ Ohrožený homozygot, jehož pravděpodobnost narození je 25% a má 80 krát větší náchylnost k trombózám než ostatní populace. Ve své genetické informaci nenesou ani jeden zdravý gen F V.



Ohrožený heterozygot, jehož pravděpodobnost narození je 50% a má 7 krát vyšší sklon k trombózám než populace. Ve své genetické informaci nese jeden zdravý gen F V.



Zdravý homozygot, jehož pravděpodobnost narození je 25%. Jeho genetická informace je normální. Oba geny F V jsou zdravé. Nepřenáší onemocnění na potomstvo (Genetický breviář sanatoria Repromeda, [http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc\\_leiden.php](http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_leiden.php)).

### ***1.1.2.2 Mutace v genu pro MTHFR***

Enzym methylenetetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) má zásadní význam v metabolismu homocysteinu. Homocystein je neesenciální aminokyselina vznikající v organismu člověka jako vedlejší produkt metabolismu esenciální kyseliny methioninu (Laboratoř forenzní genetiky, [www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc](http://www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc)). Při normálně fungujícím metabolismu v buňce se vznikající homocystein rychle přeměňuje v dále využitelné a neškodné látky. Foláty jsou důležité pro mnoho metabolických pochodů včetně metylace homocysteinu a syntézy nukleotidů, neurotransmiterů proteinů a fosfolipidů. Změny v genu pro MTHFR proto mohou způsobit zvýšenou hladinu homocysteinu v krevní plazmě, tzv. hyperhomocysteinémií. Tu může ovšem způsobit i nedostatek vitamínů (kyseliny listové, B6 a B12) v potravě, což je problémem nynější civilizované doby. Homocystein se vyznačuje vysokou chemickou aktivitou, která může při jeho nahromadění v krvi přerůst v agresivitu a toxicitu. Bodovými mutacemi v genu pro MTHFR vzniká enzym se zvýšenou termolabilitou a se sníženou aktivitou a významně souvisí s vyšší hladinou homocysteinu v plazmě. Homocystein působí cytotoxicky na endoteliální buňky, inhibuje buněčnou proliferaci a stimuluje proliferaci buněk hladkého svalstva v cévách. Dále homocystein podporuje protrombotické aktivity v cévní stěně, což může mít za následek vznik aterosklerózy a



trombózy. Homocystein na endotelu inhibuje expresi trombomodulinu, a tím aktivaci proteinu C. Hyperhomocysteinemie je také doprovázena zvýšením aktivity F XII a F V v krevní plazmě (Kvasnička, 2003b).

Byly popsány dva polymorfismy genu pro MTHFR snižující jeho aktivitu. Polymorfismus A1298C spočívá v záměně adeninu za cytosin v 1298 nukleotidu. Nejčastější mutací tohoto genu je bodová mutace (substituce) C (cytozin) za T (tymin) v pozici 677 (C677T), což má za následek substituci aminokyseliny alaninu (Ala=A) za valin (Val) na místě 223 v peptidickém řetězci. Výskyt heterozygotů v evropské, severoamerické a australské populaci je 31% až 39% a frekvence homozygotů 9% až 17%. I tady se uplatňuje kodominantní způsob dědičnosti (Laboratoř forenzní genetiky, [www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc](http://www.lfg.brno.cz/trombofilie.doc)).

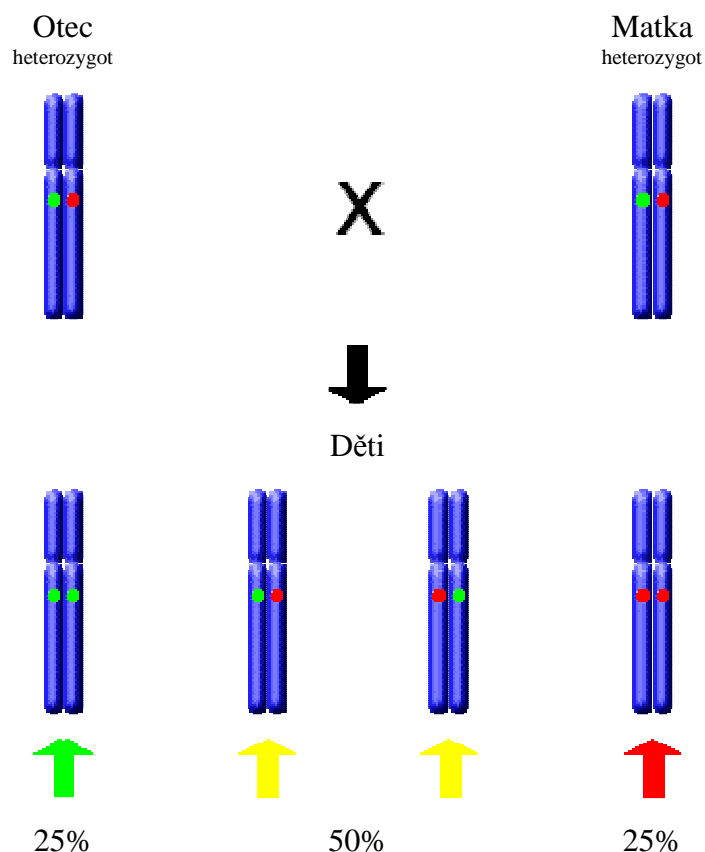
Jako rizikový faktor pro vznik defektů neurální trubice se považuje termolabilní polymorfismus C677T. Plody homozygotních matek mají relativní riziko vzniku defektů neurální trubice zvýšené asi 2x oproti plodům matek s normálním genotypem. Při nedostatku folátů se toto riziko může až 5x zvýšit (Laboratoř IFCOR-99, [www.ifcor.cz/info.php](http://www.ifcor.cz/info.php)). U žen, u kterých bylo diagnostikováno postižení jejich plodů, byly pozorovány vyšší hladiny homocysteinu. U jedinců s vrozenou deficiencí enzymu metyltetrahydrofolát reduktázy pak bývá snížena hladina metioninu i S-adenosylmetioninu v mozkomíšním moku a je možné pozorovat i demyelinizaci CNS, resp. degeneraci míchy (Safembryo, [www.safebryo.cz/kyselina\\_listova.htm](http://www.safebryo.cz/kyselina_listova.htm)).


Erben (2004) mezi nemoce, které mohou mít souvislost s vyšší hladinou homocysteinu, zařazuje především kardiovaskulární choroby, dále pak vředové choroby žaludku a dvanácterníku, zánětlivé nemoci střev, revmatická onemocnění kloubů, deprese, Alzheimerova choroba, parkinsonismus, roztroušená skleróza, migrény a chronický únavový syndrom. Gynekologové, porodníci a neonatologové přiřadili k předchozí skupině poruchy plodnosti, předčasné porody, potraty, vývojové vady plodu a také prokázali, že těmto komplikacím a poruchám lze zabránit podáváním dostatečných dávek kyseliny listové, vitamínu B12 a vitamínu B6 (pyridoxinu). Nedostatek kyseliny listové a vitamínu B6 v potravě se ještě potencuje s vyšším obsahem tuků ve stravě, neboť tyto oba vitamíny jsou rozpustné ve vodě a větší


množství tuku v trávicím traktu zhoršuje podmínky pro jejich rozpuštění a tudíž se vitamíny hůře vstřebávají. Takto lze vysvětlit vysokou úmrtnost na kardiovaskulární choroby a nárůst ostatních civilizačních chorob. Je proto důležité, aby lidé s vyšším rizikem hyperhomocysteinémie o to více dbali na zdravý životní styl a vyváženou stravu. Během těhotenství je pak ještě více třeba se zaměřit na dostatečný přísun kyseliny listové, neboť takto lze snížit riziko vývojových vad plodu (Erben, [www.vesmir.cz/clanek.php3?CID=5679](http://www.vesmir.cz/clanek.php3?CID=5679)).


#### ***1.1.2.2.1 Dědičnost mutace v genu pro MTHFR***

Jedná se o autozomálně recesivní typ dědičnosti. Tento typ dědičnosti je nalézán u obou pohlaví. Riziko výskytu postiženého jedince je 25%. Aby se onemocnění manifestovalo, je třeba obou postižených alel v genotypu nositele. Rodiče takto postižené osoby jsou heterozygoty pro daný znak a choroba se u nich neprojeví (Genetický breviář sanatoria Repromeda, [http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc\\_mthfr.php](http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_mthfr.php)).



 Ohrožený homozygot, v jehož genetické informaci není ani jeden zdravý gen pro MTHFR. Pravděpodobnost narození je 25%.

 Heterozygot, v jehož genetické informaci je obsažen jeden zdravý gen MTHFR. Pravděpodobnost narození je 50%.

 Zdravý homozygot, má oba zdravé geny pro MTHFR. Nepřenáší onemocnění na potomstvo. Pravděpodobnost narození je 25%

(Genetický breviř sanatoria Repromeda,  
[http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc\\_mthfr.php](http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_mthfr.php)).

### ***1.1.2.3. Mutace protrombinového genu***

Sršeň (2005) popisuje výskyt této mutace často v rodinách spolu s mutací FV Leiden. Dále uvádí, že mutace protrombinového genu představuje 2-4krát větší riziko pro vznik hlubokých žilních trombóz a u pacientů s trombózou se vyskytuje 5-7,3%. Jedná se o druhý nejčastější trombofilní stav. Protrombin je protein, závislý na vitamínu K, který je konvertován komplexem protrombinázy na trombin. V roce 1966 Poort se spolupracovníky identifikovali záměnu glutaminu za arginin v pozici 20210, přítomnost mutovaného genu je spojena se zvýšenou hladinou protrombinu. Celkový výskyt heterozygotů s tímto polymorfismem je u Evropanů 2% a stejně jako u V. koagulačního faktoru je extrémně vzácná u barevných ras. Mutace protrombinu je rizikem nezávislým na přítomnosti mutace V. faktoru, nicméně současný výskyt obou zvyšuje riziko vzniku tromboembolické příhody. Heterozygotní konstituce mutace 20210 zvyšuje riziko trombotické příhody 2,8krát. Nebyla zjištěna souvislost mezi touto mutací a arteriálními trombózami (Karetová, 2002).

## ***1.2 Komplikace ze zdravotního hlediska obecně***

### ***1.2.1 Tromboembolická nemoc***

Tromboembolická nemoc je pojem, pod který patří arteriální a zejména žilní trombózy vznikající za určitých podmínek. Podle Virchowovy trias jsou zde tři aspekty: poškození žilní stěny, zpomalení toku krve a změna ve srážení krve (Anamneza, <http://www.anamneza.cz/moduly/clanek.php3?id=842&sekce=32>). Je to onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí více faktorů. Mezi rizikové faktory vzniku tromboembolické nemoci patří vyšší věk, kouření, obezita, dlouhodobá nepohyblivost, hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčba, nádorové onemocnění, operace, zlomeniny kostí na dolních končetinách, těhotenství, polytrauma, žilní varixy, srdeční selhání, arytmie (fibrilace síní). Po vytvoření krevní sraženiny v žíle nebo tepně může

následovat její uvolnění a embolizace dle původní lokalizace sraženiny, např. do plic, do mozku, což je život ohrožující nebo může embolizací vzniknout i akutní tepenný uzávěr na končetině (Laboratoř IFCOR-99, <http://www.ifcor.cz/search.php>).

### **1.2.1.1 Hluboká žilní trombóza**

Hluboká žilní trombóza je onemocnění hlubokého žilního systému, které je způsobeno úplným nebo částečným uzávěrem žíly trombem. Roční incidence hluboké flebotrombózy dolních končetin se odhaduje na 1-2 případy na 1000 obyvatel. V prvních třiceti letech života je desetkrát méně častá a postupně narůstá s věkem. V ojedinělých případech postihuje i děti. Výskyt bez rozdílu pohlaví, ale průměrný věk, ve kterém onemocní muži hlubokou žilní trombózou je nižší (66 let) než u žen (72 let). Otázka sezónního výskytu hluboké žilní trombózy stále není dořešena. Hluboká žilní trombóza je nebezpečná z důvodu rizika závažných komplikací – plicní embolie a chronické žilní insuficience. Plicní embolie končit i smrtí pacienta, chronická žilní insuficience může pacienta doživotně invalidizovat. Je proto důležité žilní trombózu nejen včas diagnostikovat a adekvátně léčit, ale také provádět její důslednou prevenci u rizikových skupin pacientů (Skalická, 2006).

Kvasnička (2003b) popisuje projevy hluboké žilní trombózy jako náhlý otok končetiny, dále škubavé bolesti v lýtku, bolestivost končetiny při zvýšení žilního tlaku, její bledost nebo cyanoza a poruchy citlivosti. Dále může být přítomná zvýšená teplota a zrychlení pulzu. V ojedinělých případech bývají pozitivní plantární příznak (bolest při tlaku uprostřed chodidla) a Homanův příznak (bolest lýtky při palpaci a plantární flexi). Při ileofemorální trombóze a trombóze v pánevních žilách se mohou objevit kolaterály, které nahrazují ztrombotizovanou cévu hlubokého systému žil, v oblasti třísla nebo mohou být vidět v břišní krajině jako tzv. hlava medúzy - caput medusae. Hájek (2004) uvádí, že hluboká ileofemorální trombóza se může projevovat i netypicky, např. bolestivostí břicha. Nejčastěji je postižená levá dolní končetina. Na končetině vznikají kolaterální řečiště (Hájek, 2004). Při trombózách v oblasti mediastina se může objevit tzv. syndrom horní duté žíly s otokem a zarudnutím horních partií hrudníku, krku a

obličej. Žilní trombóza v místě zavedení kanyl a portů se projeví otokem, bolestivostí a zarudnutím v průběhu cévy. Závažný je stav, kdy je žilní trombóza provázena zvětšením objemu celé dolní končetiny, silnými bolestmi a horečko, tzv. phlegmasia coerulea dolens. Pacient může být hypotenzní nebo být v šoku. Barva končetiny je namodralá a zhoršuje se průtok i tepnami. V podkoží na končetině může být prokrváčeno s výsevem petechií (Kvasnička, 2003b).

### ***1.2.1.2 Posttrombotický syndrom***

Pod pojmem posttrombotický syndrom rozumíme soubor příznaků, které se mohou vyskytovat po prodělané žilní trombóze. Mezi tyto typické příznaky patří otok celé dolní končetiny se známkami rozšíření povrchových žil a vznikem sekundárních varixů. Dále se postupně vytváří trofické změny na kůži, její atrofie, ukládání hemosiderinu v podobě rezavé pigmentace. Mohou se vyskytovat čerstvé petechie, často s infikovanými ekzematózními změnami a rozsáhlými nehojícími se bércovými vředy. Subjektivně pociťuje člověk trvalé napětí v končetině a bolesti při chůzi (žilní klaudikace). Příčinou posttrombotického syndromu je žilní hypertenze, která vzniká v důsledku přetrvávajících žilních obstrukcí a poškození žilních chlopní nepodílejících se na usměrnění toku krve (chlopní reflux). Posttrombotický syndrom je příčinou vysokého stupně chronické socioekonomické morbidity (Chochola et al., 2004).

### ***1.2.1.3 Plicní embolie***

Ertlová-Mucha (2004) řadí plicní embolii na třetí místo nejzávažnějších kardiovaskulárních onemocnění. Vzniká nejčastěji embolizací krevní sraženiny, která se uvolní při zánětu hlubokých žil dolních končetin. Toto může proběhnout bez jakýchkoliv příznaků, většinou však bývá bolestivost a otok postižené končetiny, především lýtka. Lze se setkat s masivní plicní embolií nebo i s tzv. sukcesivní embolizací, což jsou opakované drobné embolizace v plicích. Při masivní plicní embolii umírá 10% pacientů do jedné hodiny s diagnózou „náhlá smrt“. Při neléčené plicní

embolii dosahuje celková úmrtnost 35%. Celková úmrtnost u léčené plicní embolie dosahuje jen 8%.

Mezi subjektivní projevy patří bolest na levé nebo pravé straně hrudníku, zesilující se při nádechu. Při embolii většího rozsahu bývá pacient objektivně dušný, zchvácený, v ortopnoické poloze, mívá mělké dýchání, tachykardii, může vykašlávat i sputum s drobnou příměsí čerstvé krve. Může dojít až k šoku s projevy akutního pravostranného srdečního selhání (Ertlová-Mucha, 2004, s. 236).

#### ***1.2.1.4 Cévní mozková příhoda***

Cévní mozkové příhody vznikají až z 80-85% na podkladě uzávěru (okluze mozkové cévy vedoucí k ischemii. Tepna se uzavře krevní sraženinou, která se utvoří uvnitř cévy (trombus), nebo která vznikla na jiném místě a embolizovala do centrální nervové soustavy. Dále rozlišujeme cévní mozkové příhody na podkladě prasknutí mozkové cévy a mající za následek krvácení. Rozlišujeme krvácení mezi povrchem vlastního mozku a pavučnicí tzv. subarachnoideální krvácení, krvácení přímo do mozkové tkáně tzv. intracerebrální krvácení a krvácení pod tvrdou plenu mozkovou tzv. subdurální krvácení.

Mezi projevy patří změny vědomí, náhle vzniklé prudké bolesti hlavy, poruchy řeči, obou- nebo jednostranné ochabnutí lícních svalů (pokles koutku úst), poruchy hybnosti, nekoordinovanost pohybů, ochrnutí nebo ztráta cití na jedné nebo více končetinách, poruchy rovnováhy, zhoršení chůze, poruchy vidění, jednostranná ztráta sluchu, závratě, nauzea, zvracení atd.

Náhlá cévní mozková příhoda je akutní stav, kde výsledky léčby závisí na rychlosti definitivního ošetření na „iktové“ JIP neurologických pracovišť (Ertlová-Mucha, 2004, s.267-268).

### ***1.2.1.5 Akutní infarkt myokardu***

Příčinou akutního infarktu myokardu je ve více než 95% uzavření koronární tepny krevní sraženinou, trombem. Trombóza nejčastěji nasedá na ateroskleroticky zúžené místo v koronární tepně a způsobí nedokrevnost a odumření části myokardu, kterou tato tepna zásobuje. Takto poškozený myokard se hojí jizvou, která v různém rozsahu omezuje funkci srdce jako pumpy. Uzavření koronární tepny může být trvalé nebo v lepším případě jen přechodné. Uzavření koronární tepny je pro organismus velmi stresujícím stavem, který může způsobit i život ohrožující arytmie, především komorovou fibrilaci nebo tachykardii.

Mezi typické subjektivní příznaky patří především pálivá, křečovitá nebo tlaková bolest za hrudní kostí (stenokardie), s šířením mezi lopatky, do krku nebo do levé ruky. Tato bolest trvá déle než 20 minut. Objektivně bývá tachykardie, může být i bradykardie, bledost, opocenost, zvracení, nauzea, dušnost.

Akutní infarkt myokardu je život ohrožující stav a proto je důležité včasné zajištění odborné první pomoci (Ertlová-Mucha, 2004, s.229-230).

### ***1.2.2 Komplikace v těhotenství***

Těhotenství se považuje za rizikový faktor trombofilie. Při těhotenství dochází ke stavu fyziologické hyperkoagulace. Vlivem těhotenských hormonů, především estrogenů, dojde ke zvýšení fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů – V, VII, VIII a von Willenbrandova faktorů. Dále k trombofilii přispívá i pokles proteinu S, druhotná rezistence vůči aktivovanému proteinu C a zvýšení hladiny inhibitorů fibrinolýzy (Hájek, 2004).

V současné době se celá řada studií zaměřuje na vztah trombofilie a výskytem závažných komplikací v těhotenství. Do příčinné souvislosti bývá především dávano opakované potrácení, intrauterinní úmrtí plodu, růstová retardace plodu a preeklampsie. Tyto komplikace mají význam na celkové mateřské i neonatální morbiditě a mortalitě a



proto probíhá též intenzivní výzkum v oblasti trombotických komplikací fetoplacentárního řečiště (Procházka, 2004).

Dosud není zcela jasné, v jaké míře mají vliv trombofilie na vznik preeklampsie, placentární abrupce, antepartálního úmrtí plodu, opakovaného potrácení či růstové retardace plodu. Různorodé výsledky jednotlivých epidemiologických studií jsou důsledkem většinou malých vzorků vyšetřené populace. Příčinou dalších nesrovnalostí jsou pravděpodobně geneticky podmíněné různorodosti v jednotlivých zemích. Riziko vzniku některé porodnické komplikace ve vztahu k trombofilním mutacím, se liší u jednotlivých populací. Většina studií, kde vycházely statisticky významné rozdíly mezi trombofiličkami a kontrolním souborem, byla prováděna v jižní a východní Evropě. Oproti tomu práce skandinávské, holandské a britské neprokázaly statisticky významnější rozdíly (Procházka, 2003b).

Na základě dnešních poznatků lze vyvodit asociaci mezi přítomností trombofilie a pozdních potratů, rizikem preeklampsie a růstovou retardací plodů. Patofyziologie působení trombofilie na vznik těchto komplikací není zdaleka známa. Pravděpodobně se vzniku těchto komplikací podílí i další vrozené a získané faktory i vliv zevního prostředí. S rozvojem laboratorní techniky se objevují nové poznatky a nachází se nové trombofilní mutace. Je pravděpodobné, že dodnes všechny mutace neznáme. Zjišťování etiologie ztěžuje fakt, že závažné komplikace, např. preeklampsii, nalézáme i u žen bez známých rizikových faktorů a bez trombofilní mutace. Zřejmě tedy všechny etiologické činitele ještě dnes přesně neznáme (Procházka, 2003b).

#### ***1.2.2.1 Tromboembolie v těhotenství***

V důsledku fyziologických změn v těhotenství se zpomaluje tok krve. Mezi tyto fyziologické změny patří např. vazodilatace a zvýšení cévní kapacity. Ke zvýšenému výskytu hluboké žilní trombózy přispívá také tlak zvětšující se dělohy a další faktory jako jsou operační porody, dlouhotrvající klid na lůžku v průběhu těhotenství a šestinedělí, těžké krvácení, sepse, multiparita a pokročilý věk matky (Procházka, 1999).

Hluboká žilní trombóza představuje relativně vzácnou komplikaci těhotenství a šestinedělí. Nejzávažnější následek hluboké žilní trombózy dolních končetin je plicní embolie, která je jednou z nejčastějších příčin mateřské morbidity a mortality. Výskyt stoupá s postupující graviditou s maximem po porodu a v šestinedělí. Vaginální porod je z hlediska výskytu tromboembolie méně rizikový. Tyto komplikace se však snižují se zavedením preventivního podávání nízkomolekulárních heparinů.

Kompletní koagulační vyšetření zaměřené na vrozené a získané trombofilní stavy u všech žen v reprodukčním věku se nyní neprovádí, neboť se jeví jako neefektivní, vzhledem k ekonomické náročnosti a relativně nízké incidenci trombofilních stavů v populaci. Dostačující screeningovou metodu představuje důkladné zjištění anamnézy se zaměřením na výskyt tromboembolické nemoci. U žen s pozitivní rodinnou anamnézou by mělo následovat podrobnější laboratorní vyšetření. Těhotné se zvýšeným rizikem trombofilie je třeba dispenzarizovat ve speciálních poradnách a důležitá je i spolupráce s internistou – hematologem.

Profylaktické podávání nízkomolekulárních heparinů LMWH (low-molecular weight heparins) v porodnictví a gynekologii se stalo standardem u žen s proběhlou tromboembolickou příhodou v anamnéze, těhotným s vrozeným nebo získaným trombofilním stavem (Procházka, 1999). Nízkomolekulární hepariny neprocházejí placentou, nemají teratogenní účinky a během kojení nebyly prokázány v mateřském mléce. Klinické použití nízkomolekulárních heparinů k prevenci i léčbě prokázalo velmi dobrou účinnost a bezpečnost těchto preparátů (Procházka, 2003a).

#### ***1.2.2.2 Warfarinová embryopatie***

Warfarin se řadí mezi perorální antikoagulanty a působí jako antagonist vitamínu K. Kromě závažných krvácivých komplikací, které se mohou vyskytnout jak u plodu (především do CNS), tak u matky, má významné teratogenní účinky. V 15-40% může způsobit podávání warfarinu v těhotenství tzv. warfarinovou embryopatii nebo-li poškození plodu warfarinem. Do souboru příznaků embryopatie patří např. chondrodysplazie, brachydaktilie, mikrocefalie a poškození zraku. Podávání warfarinu

je v I. trimestru absolutně kontraindikováno. Nejkritičtější období je mezi 6-9. týdnem gestace. Žena, která užívá dlouhodobě perorální antikoagulancia, by měla být již před plánovaným otěhotněním převedena na heparin. Pokud otěhotní v době užívání warfarinu, musí být co nejrychleji převedena na nízkomolekulární heparin a dále je důležité provést podrobné genetické vyšetření a konzultaci k vyloučení možného poškození plodu (Procházka, 2003a).

### ***1.2.3 Komplikace farmakoterapie***

#### ***1.2.3.1 Warfarin***

Warfarin se řadí mezi perorální antikoagulancia. Působí jako antagonist vitamínu K, čímž prodlužuje dobu srážení krve. Vstřebává se ze žaludku ihned, k plnému nástupu účinku však dochází asi 3-5 dní po zahájení užívání. Přibližně stejně dlouho působí po přerušení užívání. Během užívání se mohou vyskytnout např. nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše, horečka. Může také dojít k většímu či menšímu krvácení či vzniku modřin (Orion Pharma, <http://www.orionpharma.cz/podstr/3uroven/produktyl/hematologie/prodlvarfarin.html>).

Pokud se během užívání objeví následující příznaky, je nutné okamžitě kontaktovat lékaře: neobvyklý pocit slabosti či únavy (příznaky anemie), krvácení po úraze nepřestává ani 10 minut po ošetření, kašel nebo zvracení krve (i vzhledu kávové sedliny), krvácení z nosu, dásní či uší, moč nebo stolice má neobvyklou barvu, bezdůvodné modřiny, mimořádně těžká menstruace, zhoršující se horečka nebo nemoc, bolestivý pád nebo úder do hlavy, neobvyklé bolesti nebo otoky, potíže s dechem (Pechan, <http://www.warfarin.wz.cz/wf.php>).

#### ***1.2.3.2 Nízkomolekulární hepariny (LMWH)***

Pacient si může po zacvičení aplikovat LMWH sám prostřednictvím již od výrobce připravené injekční stříkačky s odměřenou dávkou, podobně jako si diabetik

sám aplikuje inzulín. Léčbu většinou není třeba laboratorně kontrolovat, je zde nižší riziko krvácení (Kvasnička, 2003b, str. 78-79).

### ***1.3 Komplikace psychosociální***

#### ***1.3.1 Psychosociální vliv zdraví a nemoci***

Definice zdraví a nemoci je složitý multidimenzionální problém. V lidské společnosti představuje zdraví jednu z nejvýznamnějších hodnot, která je uznávána ve všech dobách a kulturách. Předpokladem pro plnou seberealizaci, je zdraví. Z toho důvodu je zdraví zásadním předpokladem pro naši spokojenost a naplnění našich životních tužeb. I když naše cíle mohou být velmi rozdílné, je zdraví chápáno jako důležitý prostředek k jejich dosahování (Zacharová, Šimíčková-Čížková, 2007).

Existuje mnoho definic a pojetí zdraví. Nejznámější definice zdraví, kterou publikovala Světová zdravotnická organizace v originálu (Constitution of WHO z roku 1946) říká: „Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease and infirmity.“ (World Health Organization, [http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)) „Zdraví je stav úplné fyzické, psychické a sociální pohody a není to jen nepřítomnost nemoci a neduživosti.“ Křivohlavý (2003) vytvořil s ohledem na vztah zdraví a kvality zdraví svou vlastní definici: „Zdraví je celkový (tělesný, psychický, sociální a duchovní) stav člověka, který mu umožňuje dosahovat optimální kvality života a není překážkou obdobnému snažení druhých lidí.“

Vymezení pojmu zdraví člověka se vztahuje na jedince, který je neoddělitelně spjatý se sociálním prostředím. Z tohoto hlediska je nemoc poruchou systému člověk - prostředí. Je to potenciaální schopnost člověka vyrovnat se v průběhu života s určitými nároky prostředí, ve kterém žije. V posledních desetiletích se objevuje názor, že nemoc má stejně jako zdraví mnohofaktorový, bio-psycho-sociální základ. Především vzájemná interakce mezi lidským organizmem a způsobem života člověka, vyvolává nemoci nebo přispívá k jejich rozvoji. Přizpůsobování se nárokům okolního přírodního

a sociálního prostředí je důvodem toho, že zdraví člověka je třeba chápat jako dynamickou skutečnost (Zacharová, Šimíčková-Čížková, 2007).

Jakákoliv nemoc působí na psychiku člověka nepříznivě. Onemocnění mění obvyklý způsob života, omezuje člověka po kratší či delší dobu v jeho činnostech, snižuje výkon v povolání nebo ho úplně znemožňuje, může narušovat nebo měnit mezilidské vztahy. Onemocnění tedy vyžaduje určitou míru adaptace k nové situaci (Zacharová, Šimíčková-Čížková, 2007).

Nakonečný (2000) považuje emoce jako reakci na vnější životní situace, které zprostředkovávají vztahy mezi psychikou a vnitřním prostředím organismu člověka. Situace člověka se promítá v činnosti jeho autonomní nervové soustavy. Toto působení vyjadřuje termín psychosomatika. Když jsou organismus a psychika jedince vystaveny ztížené adaptaci nebo když je adaptace k daným životním podmínkám nemožná, vzniká stres. Organismus se ve stresových situacích brání vyčerpání sil poplachovými a obrannými reakcemi, které jsou nejdříve nespecifické a později specifické. Dlouhodobý stres vede k vyčerpání organismu, k různým chorobám a krajně i ke smrti.

Jako odpověď člověka na danou situaci vznikají psychické procesy. Tato odpověď je determinována psychickým zpracováním celé situace, na němž se podílí paměť, obsahující individuální zkušenosti, a také psychofyzické vybavení individua. Toto psychofyzické vybavení individua tvoří dynamický a strukturovaný celek, který označujeme jako osobnost. Osobnost je tedy systém dispozic, determinující psychické reakce, ke kterým patří i „zpracování“ situace na úrovni kognitivní, emotivní a motivační. Výsledkem interakce mezi situací a osobností je určitý psychický obraz situace. Vnímání situace je tedy subjektivní a různí lidé nacházející se v téže situaci na ni reagují různě (Nakonečný, 2000).

### ***1.3.2 Psychosociální aspekty potratu***

V Listině základních práv a svobod, která je součástí Ústavy ČR, je v hlavě druhé, článek 6, odstavec 1) uvedeno: „Každý má právo na život. Lidský život je hoděn

ochrany již před narozením.“ V odstavci 4) téhož článku se uvádí: „Porušením práv podle tohoto článku není, jestliže byl někdo zbaven života v souvislosti s jednáním, které podle zákona není trestné“ (Úplné znění, 2003).

Problém počátku života je otázka patřící do okruhu tzv. „základních filozofických otázek“. V psychologii se za tzv. „nultý bod inteligence“ považuje 33. den po početí, přestože aktivitu mozku lze na EEG zachytit až v devátém týdnu. Na konci 2. měsíce přestává být člověk zárodkem (embryem) a stává se z něj plod (fetus). Moderní biologie dokazuje, že člověk se stává jedinečnou bytostí již v okamžiku početí (Jankovský, 2003).

Důvody, které ospravedlňují interrupci jsou např. etické, sociální, terapeutické a také eugenické (dle odborných vyšetření je velmi pravděpodobné narození dítěte s těžkým postižením) (Jankovský, 2003). O umělém přerušení těhotenství pojednává zákon č. 66/1986 Sb., který umožňuje ženám požádat o umělé přerušení těhotenství do dvanáctého týdne těhotenství. Prováděcí vyhláška tohoto zákona (vyhláška MZ 75/1986 Sb.) řeší případy, kdy lze provést interrupci ze zdravotních důvodů. Dle této vyhlášky lze z genetické indikace uměle přerušit těhotenství nejpozději do dosažení dvaceti čtyř týdnů těhotenství (Aperio, <http://www.aperio.cz/porodnictvi/legislativa.shtml>).

Mravní posouzení potratu má být vždy především záležitostí svědomí každé ženy a nutným předpokladem svobodného rozhodnutí je schopnost rozhodovat se se znalostí věci, tzn. mít dostatek objektivních informací. Z psychologického pohledu potrat znamená mimořádnou zátěž, která může zanechávat na psychice ženy větší či menší následky, tzv. „postabortní syndrom“ (Jankovský, 2003).

## ***1.4 Informace pro život s trombofilií***

### ***1.4.1 Trombofilie a hormonální antikoncepce***

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem kombinované hormonální antikoncepce je zvýšené riziko tromboembolické nemoci. Riziko je zvýšené 3-4 násobně. Na zvýšení rizika se podílí složka estrogenní i gestagenní. Vrozené trombofilie toto riziko ještě

zvyšují. Heterozygotní nosičství FVL je relativní kontraindikací hormonální antikoncepce. Jako absolutní kontraindikace by měly být akceptovány některé vrozené poruchy koagulace např. homozygotní forma FVL (Cibula, Unzeitig, Živný, 2003).

#### ***1.4.2 Cestování***

Při cestování letadlem nebo autem delším než 3 hodiny, je dobré vstát a chodit po letadle nebo zastavit auto a na 5 minut se projít. Takto se pomůže lepšímu oběhu krve, aby nestagnovala v dolních končetinách. Dlouhé cestování bývá příčinou prvních komplikací trombofilie (Okner Smith, <http://www.fvleiden.org/recently-diagnosed/travel.html>). Všeobecně se při delším cestování doporučuje pravidelně s dolními končetinami pohybovat v cca 30ti minutových intervalech, dostatek tekutin (nealkoholické a bez kofeinu). U trombofiliků je třeba se před delší cestou poradit s lékařem, který zváží preventivní podávání heparinu před cestou. U trombofiliků užívajících perorální antikoagulantia a majících terapeutické hladiny INR, je riziko při cestování malé. Dále se doporučuje použití kompresivních punčoch (Okner Smith, <http://www.fvleiden.org/ask/46.html>).

#### ***1.4.3 Dietní opatření***

Stále ještě mnoho lékařů a lékárníků upozorňuje při užívání warfarinu na nutnost dodržování warfarinové diety, která spočívá v omezení až vyloučení ze stravy těch druhů zeleniny obsahující větší množství vitamínu K. Jedná se o listovou a košťálovou zeleninu např. špenát, hlávkový salát, brokolici, květák. Doporučený denní příjem zeleniny by však neměl negativně ovlivnit interakce mezi těmito dvěma látkami. Navíc vstřebatelnost a využitelnost vitamínu K v lidském organismu ze zeleniny není velká a neodpovídá tedy tabulkovým údajům o obsahu vitamínu K v jednotlivých druzích zeleniny. Je třeba zdůraznit fakt, že zelenina obsahuje důležité vitamíny a minerální látky a množství jiných nutričně významných faktorů, které jsou důležité v prevenci kardiovaskulárních či nádorových onemocnění. Postup lege artis během užívání

warfarinu je docházet pravidelně na testy krevní srážlivosti a aktuálně dávku warfarinu upravovat a takto současně zajistit účinnost i bezpečnost léčby, aniž by se musel omezovat příjem zeleniny. Pouze se doporučuje vyvarovat se náhlých, extrémních změn v množství požívané zeleniny. Alkohol by se naopak měl omezit na minimum, protože může zvýšit účinek léku, což vede k vyššímu nebezpečí krvácení (Pechan, <http://www.warfarin.wz.cz/stars.php>).

#### ***1.4.4 Kontroly krevní srážlivosti***

Po dobu užívání warfarinu je nutné provádět pravidelné krevní testy. Takto se ověřuje správné nastavení dávkování léku. Tento krevní test má zkratku INR. Jeho výsledek vyjadřuje v číslech délku protrombinového času ve srovnání s lidmi, kteří antikoagulační léky neužívají. Čím vyšší INR, tím větší je protisrážlivý účinek. Žádoucí rozmezí INR je nejčastěji mezi 2,0 – 3,0. Tato zkouška krevní srážlivosti se provádí odběrem krevního vzorku v rozpětí zhruba jednoho týdne až jednoho měsíce (Pechan, <http://www.warfarin.wz.cz/wf.php>).

##### ***1.4.4.1 CoaguChek***

Dle odborných odhadů je na světě kolem 7 milionů lidí, v Evropě přibližně 2 miliony, pro které je antikoagulační léčba nezbytnou nutností. Ke kontrolám antikoagulační léčby se nejčastěji využívá tradičního laboratorního stanovení protrombinového času vyjádřeného hodnotami INR. Přenosný přístroj ChoaguChek firmy Roche Diagnostics umožňuje selfmonitoring, což znamená kontrolování srážlivosti krve samotným pacientem prostřednictvím vzorku z kapilární krve. Selfmonitoring pouze lékařskou péči doplňuje, nikoli nahrazuje (Roche s.r.o., <http://www.roche-diagnostics.cz/produkty/primarnipece/coaguchek.aspx>).



#### ***1.4.5 Lékové interakce***

Při užívání warfarinu může docházet k lékovým interakcím. Existuje mnoho léků a doplňků stravy, které ovlivňují způsob jakým warfarin účinkuje. Mohou to být léky na předpis, ale i běžně dostupné léky jako acylpyrin, ibalgin atd. Týká se to i bylinných (přírodních) léčebných prostředků a doplňků stravy. Je důležité se před užíváním nového léku nebo doplňku stravy poradit s lékařem. Na užívání warfarinu je třeba upozornit i zubaře (Pechan, <http://www.warfarin.wz.cz/wf.php>).

## **2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA**

### ***2.1 Cíle práce***

1. Provést průzkum zkušeností trombofiliků se zdravotně sociálními komplikacemi trombofilních genových mutací.
2. Vytvořit informativní internetové stránky o trombofilních genových mutacích pro snadnější přístup veřejnosti k informacím.

### ***2.2 Hypotéza***

Komplikace trombofilních genových mutací jsou nejen zdravotní, ale i psychosociální.

### 3. METODIKA PRÁCE

#### 3.1 Použité metody

Pro zpracování teoretické části bakalářské práce jsem informace získala několika metodami. Bylo využito technik obsahové analýzy odborných monografií, článků a dalších textů v elektronické podobě. Pro splnění stanovených cílů a k ověření hypotézy této bakalářské práce byla realizována metoda kvantitativního výzkumu. Sběr dat jsem provedla metodou dotazování technikou anonymního dotazníku (viz. příloha č. 6). V úvodu dotazníku jsem uvedla cíl a účel, pro který budou data využita, včetně požadovaného způsobu vyplnění a zároveň jsem upozornila na anonymitu dotazníku. Dotazník obsahoval celkem 24 otevřených, uzavřených a polootevřených otázek. Tři otázky byly stratifikační. 21 otázek se vztahovalo k řešené problematice komplikací trombofilních mutací, z toho 7 otázek na zdravotní komplikace, 6 otázek na související psychosociální komplikace a 8 otázek zjišťovalo informovanost respondentů o jejich diagnóze a zdrojích těchto informací. Otázky č. 8-15 byly určeny pouze pro ženy.

#### 3.2 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor je tvořen respondenty oslovenými přes webové servery Baby-cafe.cz (<http://www.baby-cafe.cz/modules.php?name=forum&file=viewtopic&p=1>) a Doktorka.cz (<http://diskuse.doktorka.cz/trombofilie/archiv/310/>), kde probíhá diskuze trombofiliků. Na tyto servery jsem napsala příspěvek, ve kterém jsem uvedla, že budu psát bakalářskou práci s tématem trombofilie a požádala jsem, aby mi zájemci o spolupráci poslali kontakt na mou uvedenou emailovou adresu, s tím, že jim obratem zašlu anonymní dotazník. Takto jsem získala 83 (97%) respondentů. 3% respondentů (1 muž a 2 ženy) tvořili klienti Záchrané služby Asociace Samaritánů České republiky s trombofilními mutacemi, se kterými jsem se setkala při své práci. Celkový počet respondentů, jejichž vyplněné dotazníky jsem použila při svém výzkumu, byl 86

(100%). Z toho 77 (90%) žen a 9 (10%) mužů. Výzkum probíhal od 14.8.2008 až do 16.3.2009.

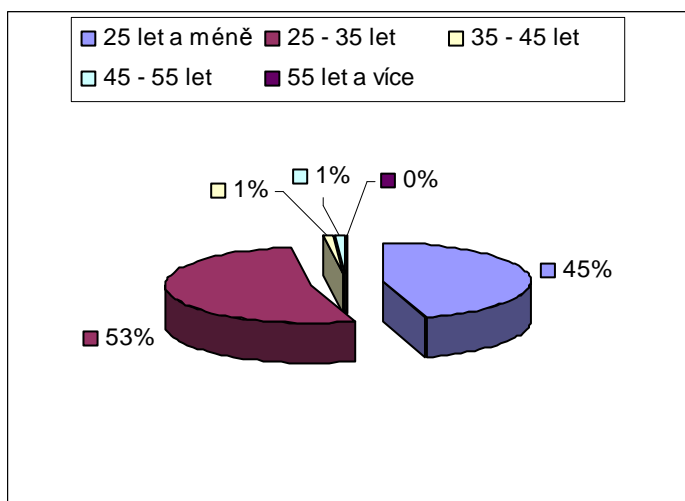
#### 4. VÝSLEDKY

Výsledky dotazníkového šetření jsou znázorněny pomocí grafů a tabulek, které zobrazují zjištěné údaje v procentech.

##### Otázka 1: „Jaký je Váš věk?“

Věkové rozpětí respondentů bylo 18-47 let. Věkový průměr respondentů byl 27 let. Z celkového počtu 86ti respondentů bylo 39 (45%) respondentů ve věkové skupině 25 let a méně. 45 (53%) respondentů se zařadilo do věkové skupiny 25 – 35 let. Do věkové skupiny 35 – 45 let se zařadil 1 (1%) respondent. Do věkového rozmezí 45-55 let se také zařadil 1 (1%) respondent. A žádný z respondentů se nezařadil do věkového rozpětí 55let a více.

**Graf 1: Věk respondentů (v %)**

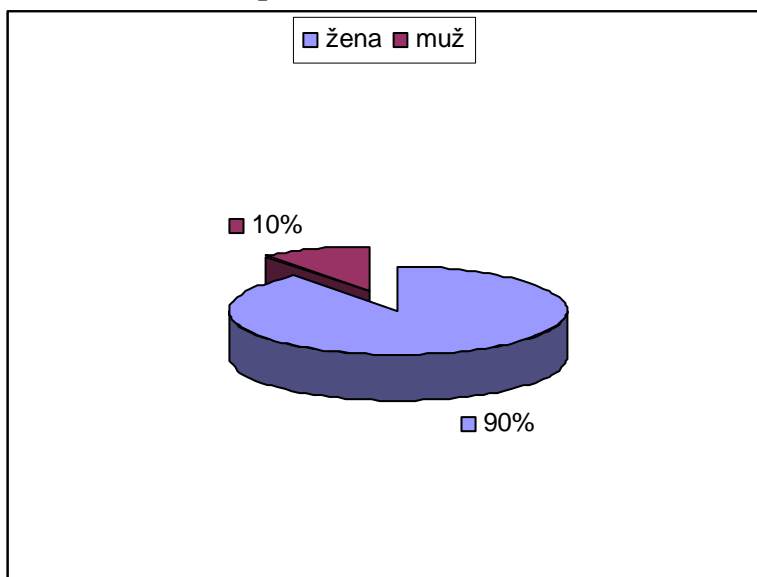


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 2: „Jaké je Vaše pohlaví?“

Druhá otázka zjišťovala pohlaví respondentů. Výzkumný soubor tvořilo celkem 86 respondentů (100%) z toho 77 žen (90%) a 9 mužů (10%). Dle mého názoru převažují ženy, protože trombofilní genové mutace představují pro ženy více potenciálních komplikací než pro muže a proto se u nich častěji projeví a diagnostikují. Ženy se také více zajímají o tuto svou diagnózu v souvislosti s těhotenstvím, z tohoto důvodu také více spolupracovaly na mém výzkumu.

**Graf 2: Pohlaví respondentů (v %)**

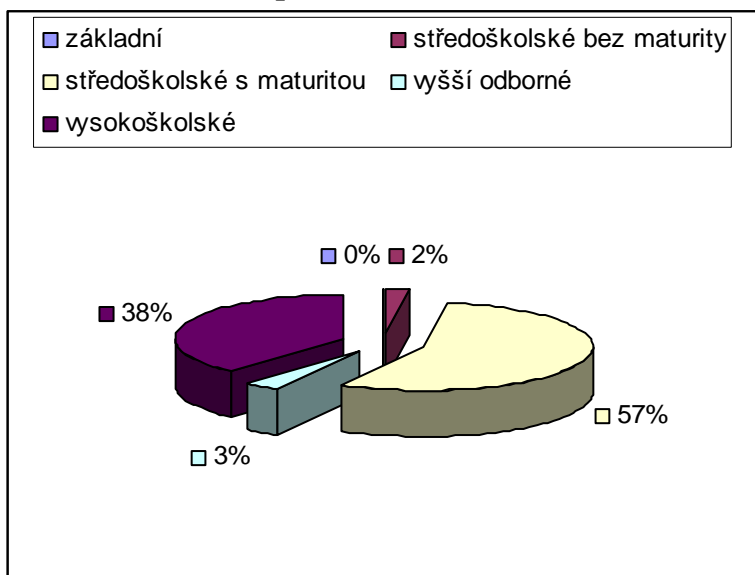


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 3: „Jaké je Vaše vzdělání?“

Z celkového počtu 86ti respondentů žádný neměl pouze základní vzdělání. 2 respondenti (2%) odpověděli, že mají vzdělání středoškolské bez maturity. 3 respondenti (3%) odpověděli, že dosáhli vyššího odborného vzdělání. 33 respondentů (38%) dosáhlo vysokoškolského vzdělání. Statisticky nejvýznamnější skupinu tvoří respondenti se středoškolským vzděláním s maturitou, kterých takto odpovědělo 48 (57%).

**Graf 3: Vzdělání respondentů (v %)**

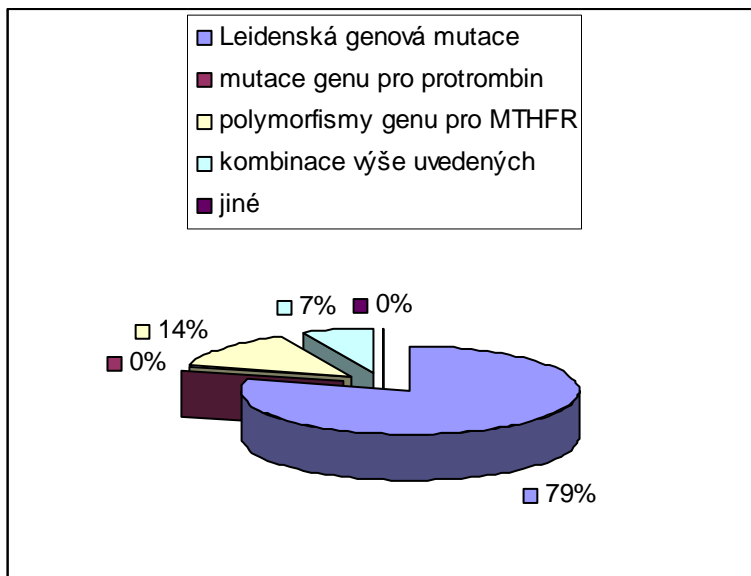


Zdroj: Vlastní výzkum

#### Otázka 4: „Jaká je Vaše diagnóza?“

Z celkového počtu 86ti respondentů tvoří statisticky nejvýznamnější skupinu 68 (79%) respondentů s Leidenskou genovou mutací. Dále 12 (14%) respondentů s polymorfismem genu pro MTHFR. 6 (7%) respondentů má kombinaci Leidenské mutace a polymorfismu genu pro MTHFR. Možnost „jiné“ nevyužil žádný respondent. Žádný respondent také nezaškrtnl mutaci genu pro protrombin. Tato otázka sloužila jako síto, neboť jsem takto mohla odlišit ty respondenty, kteří trombofilní mutace opravdu mají a zakroužkovali jednu z diagnóz nebo mohli i dopsat odpověď a zde právě někteří uváděli plicní embolie, trombóza apod., což nevyovídá přímo o nositeli trombofilní mutace a tudíž se nehodí do mého vzorku respondentů.

**Graf 4: Diagnóza respondentů (v %)**



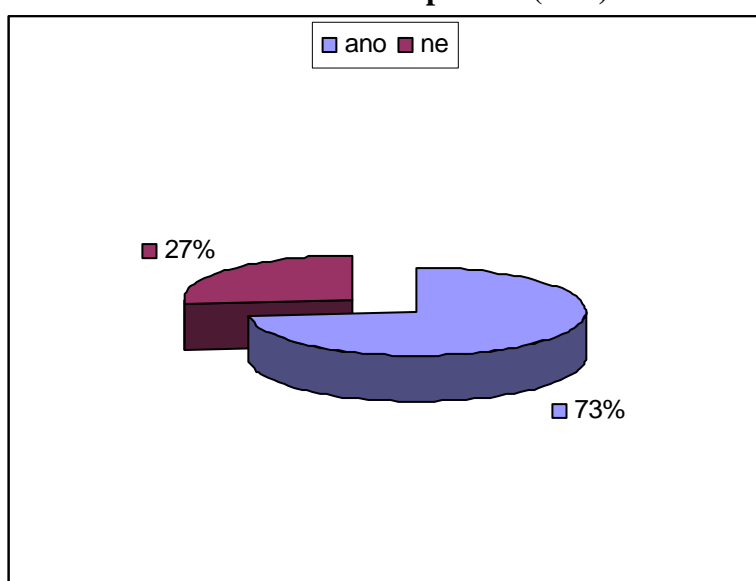
Zdroj: Vlastní výzkum



**Otázka 5: „ Prodělal/a jste tromboembolickou nemoc např. trombóza dolních končetin, cévní mozková příhoda, plicní embolie?“**

Tromboembolickou komplikaci prodělalo 63 (73%) dotazovaných trombofiliků. 23 (27%) respondentů neprodělalo žádnou tromboembolickou komplikaci. Touto otázkou jsem zjišťovala kolik z mých respondentů má zkušenosti s tromboembolickou nemocí, která už sama o sobě má psychosociální aspekty. Právě díky prodělání tromboembolické nemoci se vrozené trombofilie nejčastěji diagnostikují.

**Graf 5: Tromboembolické komplikace (v %)**

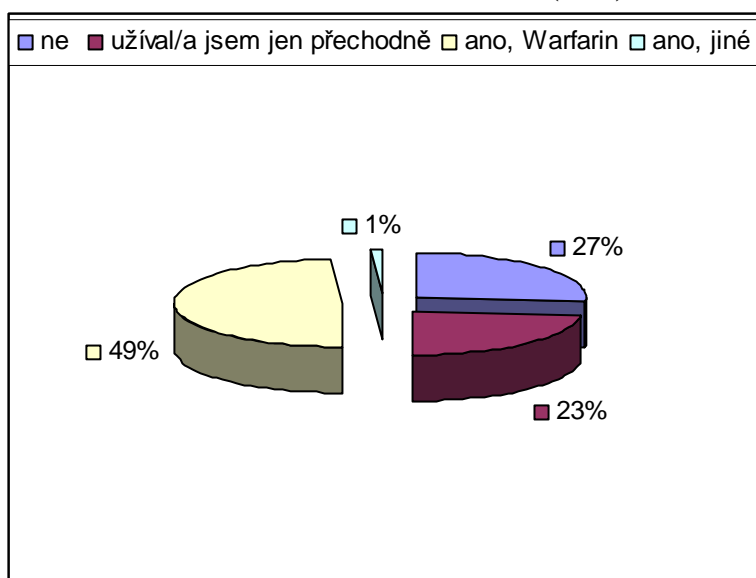


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 6: „Užíváte trvale medikaci k ředění krve?“

Z celkového počtu 86ti respondentů 42 (49%) respondentů uvedlo, že užívá dlouhodobě Warfarin. 23 (27%) respondentů neužívá žádnou medikaci k ředění krve. 20 (23%) respondentů užívalo medikaci k ředění krve pouze přechodně. 1 (1%) respondentka uvedla, že užívá jinou medikaci k ředění krve a dopsala Fraxiparin, z důvodu plánovaného těhotenství. Touto otázkou jsem se snažila především zjistit, kolik respondentů užívá pravidelně Warfarin pro souvislost s otázkou informovanosti o warfarinové embryopatii.

**Graf 6: Užívání medikace k ředění krve (v %)**

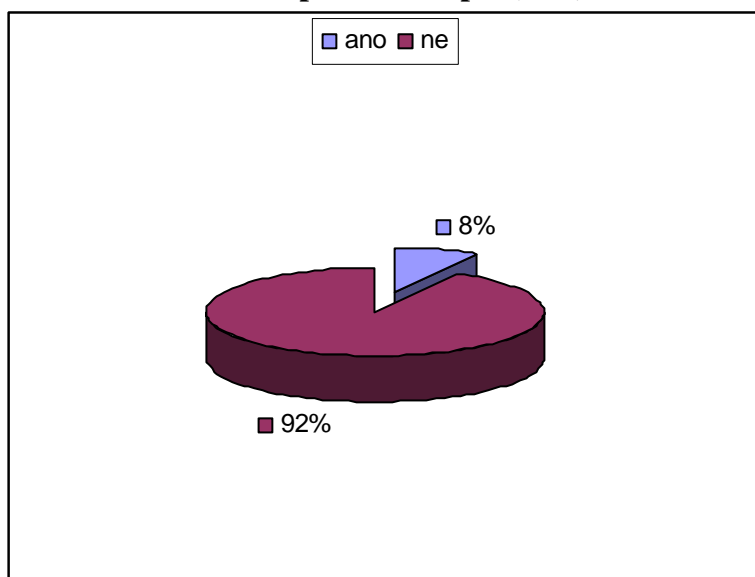


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 7: „Prodělal/a jste krvácivé komplikace během užívání léků k ředění krve?“**

Na tuto otázku odpovědělo 63 respondentů užívajících medikaci k ředění krve z toho 58 (92%) respondentů neprodělal krvácivé komplikace během terapie a 5 (8%) respondentů ano. Tato otázka zjišťovala četnost krvácivých komplikací při antikoagulační terapii. Mezi krvácivé komplikace patří výraznější výskyt modřin stejně jako vnitřní krvácení např. do břicha. 1 respondent se dostal až do hemorrhagického šoku. Z odpovědí lze soudit, že antikoagulační terapie je sice relativně bezpečná, ale je třeba srážlivost krve pravidelně kontrolovat a pozorovat možné prvotní projevy nadměrné krvácivosti, neboť např. hladina warfarinu v krvi může z důvodu různých vlivů kolísat a pacient na antikoagulační terapii je při úrazech a úderech mnohem více ohrožen vznikem krvácení.

**Graf 7: Krvácivé komplikace terapie (v %)**

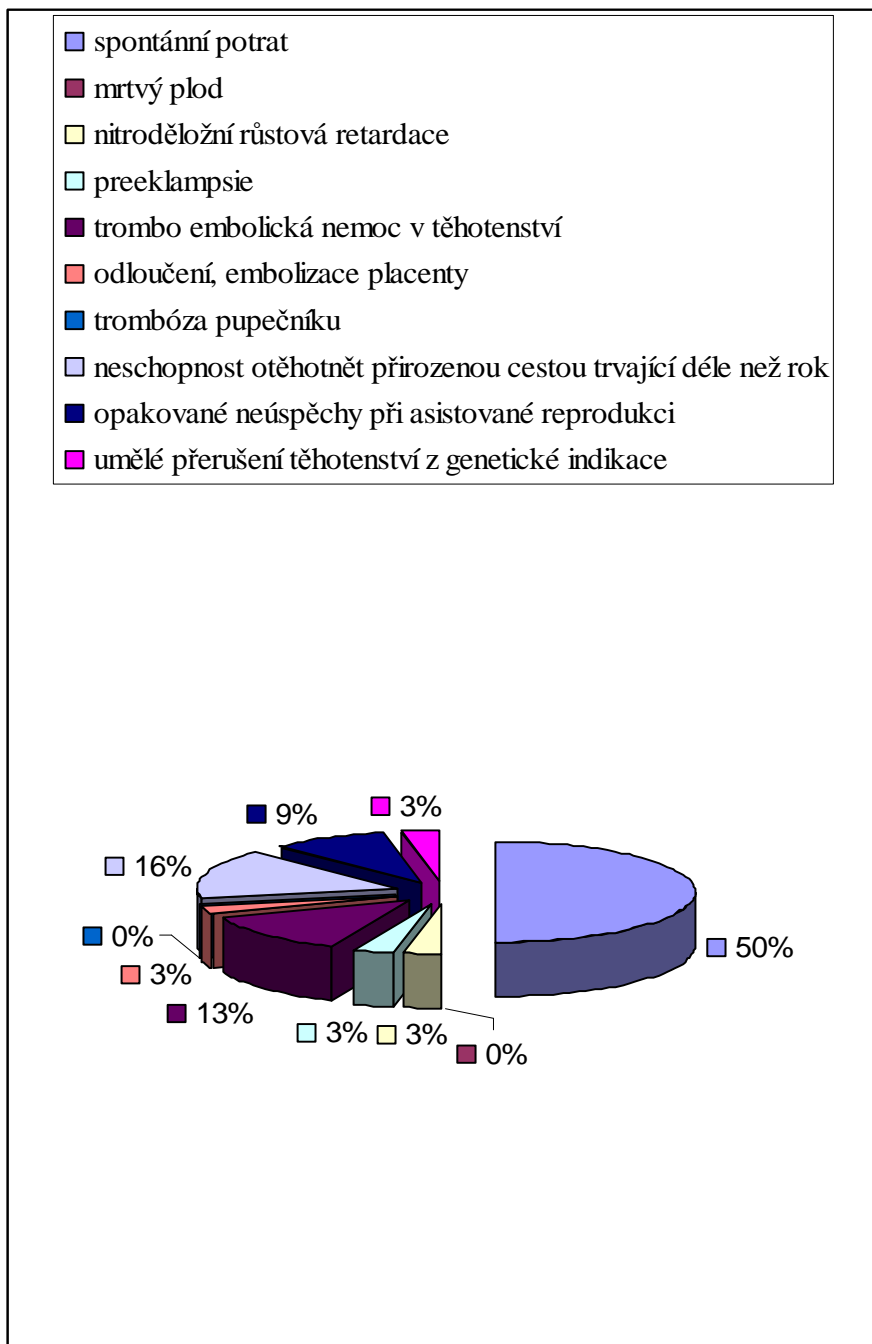


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 8: „Prodělala jste některé tyto komplikace před nebo během těhotenství?“  
Máte možnost více odpovědí, dle vašich zkušeností.**

Na otázku 8 odpovědělo 32 žen. 16 (50%) žen uvedlo, že prodělaly spontánní potrat a z těchto žen jich 7 dopsalo, že spontánní potrat prodělaly opakovaně. Další nejpočetnější skupinou jsou ženy, které uvedly neschopnost otěhotnět přirozenou cestou trvající déle než rok – 5 (16%) žen. Tromboembolickou nemoc v těhotenství uvedly 4 (13%) ženy. Opakované neúspěchy při asistované reprodukci uvedly 3 (9%) respondentky. Nitroděložní růstovou retardaci uvedla 1 (3%) žena. Preeklampsii uvedla 1 (3%) žena. Odloučení, embolizaci placenty uvedla 1 (3%) respondentka. Umělé přerušení těhotenství z genetické indikace uvedla 1 (3%) respondentka. Mrtvý plod a trombózu pupečníku neprodělala žádná respondentka (0%). Touto otázkou jsem chtěla zjistit druhy těhotenských komplikací, které se dávají do souvislosti s vrozenými trombofiliemi, u respondentů. Tato otázka souvisí s otázkou 9 a 10.

**Graf 8: Komplikace s souvislostí s těhotenstvím (v %)**

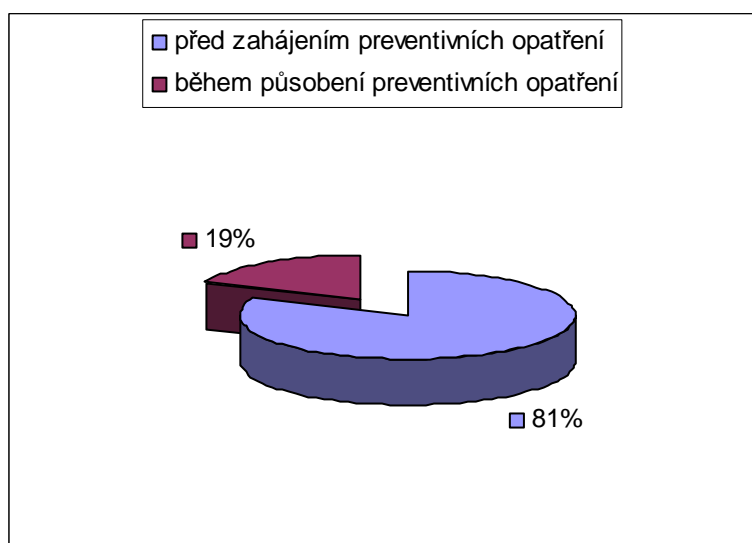


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 9: „Výše jmenované komplikace, viz. ot. 8, jste měla před zahájením preventivních opatření (ředění krve, dodání kyseliny listové,..) nebo během působení preventivních opatření?“**

Na tuto otázku odpovědělo 32 respondentek. 26 (81%) respondentek prodělalo komplikace (viz. ot. 8) před zahájením preventivních opatření. Komplikace prodělané během působení preventivních opatření uvedlo 6 (19%) respondentek. Cílem této otázky bylo zjistit závislost komplikací v otázce 8 na preventivních opatřeních. Z odpovědí na tuto otázku lze předpokládat, že preventivní opatření výrazně snižují rizika těchto komplikací v těhotenství. Mnoho respondentek napsalo, že na jejich diagnózu se přišlo až po několika spontánních potratech a po zahájení aplikace nízkomolekulárního heparinu, již těhotenství proběhlo bez problémů.

**Graf 9: Komplikace v závislosti na preventivních opatřeních (v %)**

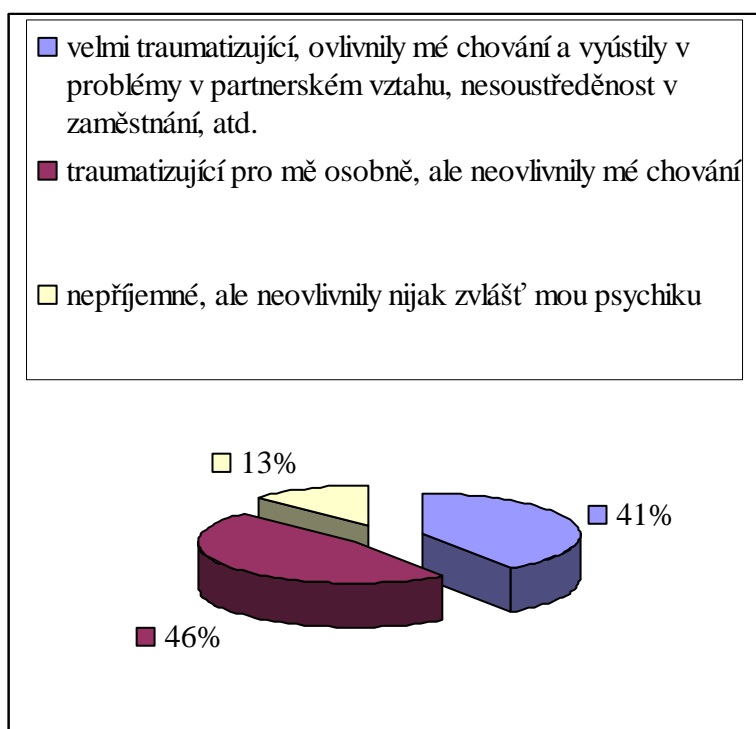


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 10: „Tyto komplikace, viz. ot. 9, pro mě byly:“**

Z 32 respondentek, které odpověděly na tuto otázku, jich 13 (41%) vybralo možnost, že tyto komplikace (viz. ot. 9) pro ně byly velmi traumatizující a ovlivnily i jejich chování. Pro 15 (46%) respondentek byly komplikace traumatizující, ale neovlivnily jejich chování. Pro 4 (13%) respondentky byly komplikace nepříjemné, ale neovlivnily nijak zvlášť jejich psychiku. Otázka zjišťovala ovlivnění psychiky po prodělání komplikací v těhotenství uvedených v otázce 8. Podle výsledků tato otázka přímo potvrzuje mou hypotézu, tedy že komplikace trombofilních genových mutací jsou nejen zdravotní, ale i psychosociální.

**Graf 10: Ovlivnění psychiky a chování v souvislosti s komplikacemi (v %)**

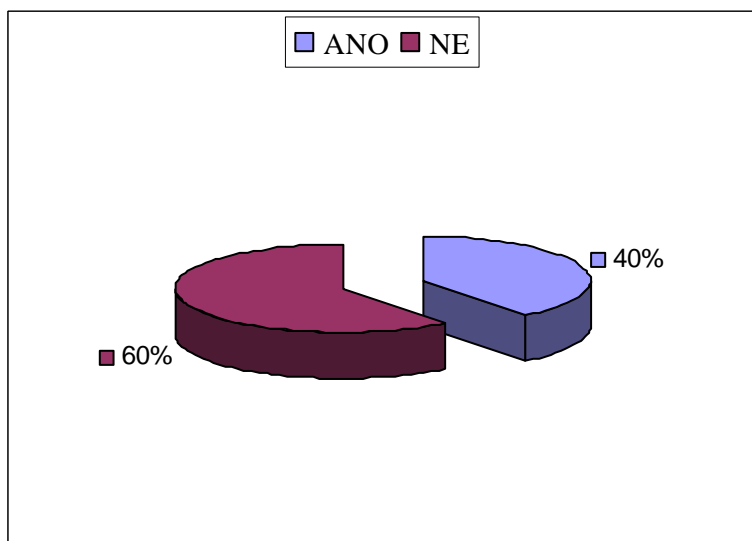


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 11: „Víte o riziku warfarinové embryopatie?“

Na tuto otázku odpovědělo 86 respondentů. 34 (40%) respondentů je informováno o warfarinové embryopatii a 52 (60%) respondentů o warfarinové embryopatii neví. Tato otázka má souvislost s otázkou č. 6, podle které užívá nebo užívalo warfarin dohromady 62 respondentů. Podle otázky č. 11 je ale o riziku warfarinové embryopatie informováno pouze 34 respondentů. Z toho vyplývá, že existují ženy, které přechodně nebo trvale užívají warfarin a o warfarinové embryopatii nejsou informovány.

**Graf 11: Informovanost o warfarinové embryopatii (v %)**



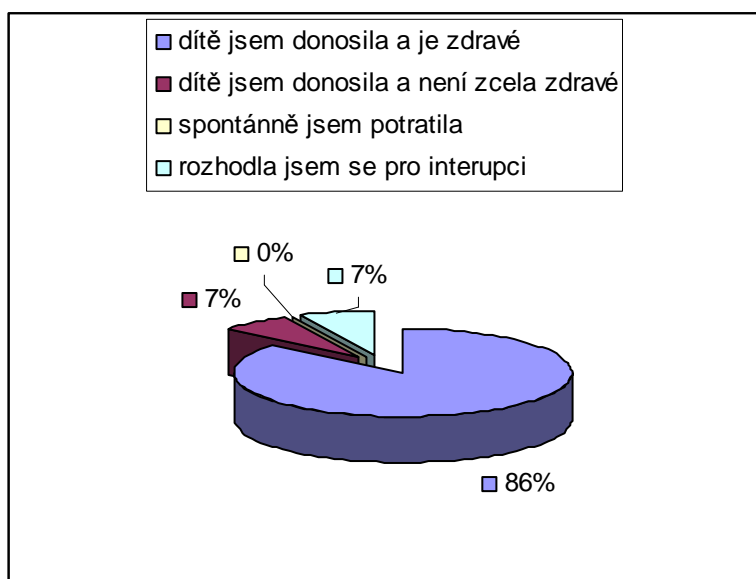
Zdroj: Vlastní výzkum



### Otázka 12: „Pokud jste otěhotněla během léčby warfarinem:“

Na tuto otázku odpovědělo 14 respondentek. 12 (86%) uvedlo, že dítě donosily a je zcela zdravé. 1 (7%) respondentka uvedla, že dítě donosila a není zcela zdravé. 1 (7%) respondentka se rozhodla pro interrupci. Při otěhotnění během léčby warfarinem spontánně nepotratila žádná (0%) respondentka. Tato otázka měla za cíl zjistit, jak pokračují těhotenství, která začala při léčbě warfarinem. Z výsledků lze usuzovat na možné psychosociální komplikace, neboť ženy jsou vystaveny rozhodnutí, zda si dítě ponechat i přes vážná rizika warfarinové embryopatie nebo zda podstoupit interrupci z genetické indikace.

**Graf 12: Následky otěhotnění při léčbě warfarinem (v %)**

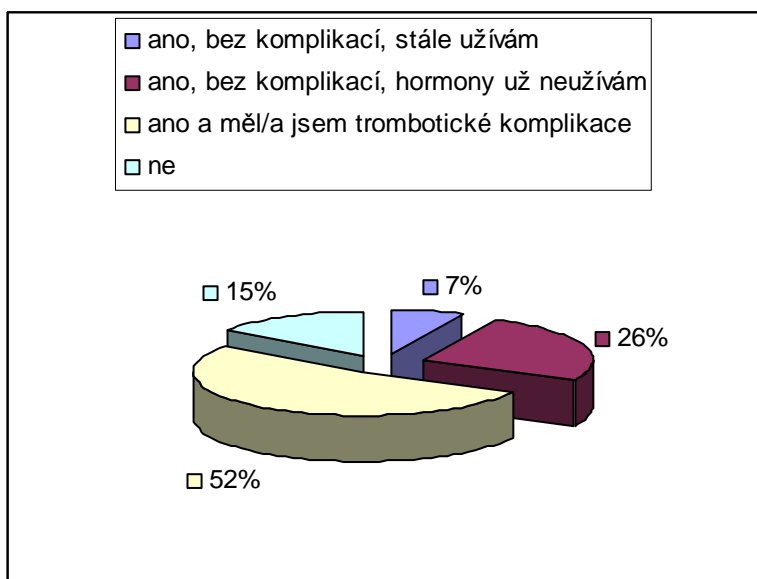


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 13: „Užíval/a jste před zjištěním trombofilie hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu?“**

Na tuto otázku odpovědělo všech 86 respondentů. U 45 (52%) respondentů, kteří užívali hormony, proběhly trombotické komplikace. 22 (26%) respondentů užívalo bez komplikací hormony, ale již je neužívá. 13 (15%) respondentů před zjištěním trombofilie hormony neužívali. 6 (7%) respondentů stále bez komplikací hormony užívá. Tato otázka měla ukázat souvislost hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby a vrozených trombofilií. Z výsledků se lze domnívat, že většina trombofilií (52% respondentů), kteří užívali hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu, prodělala trombotické komplikace.

**Graf 13: Užívání hormonů před zjištěním trombofilie (v %)**

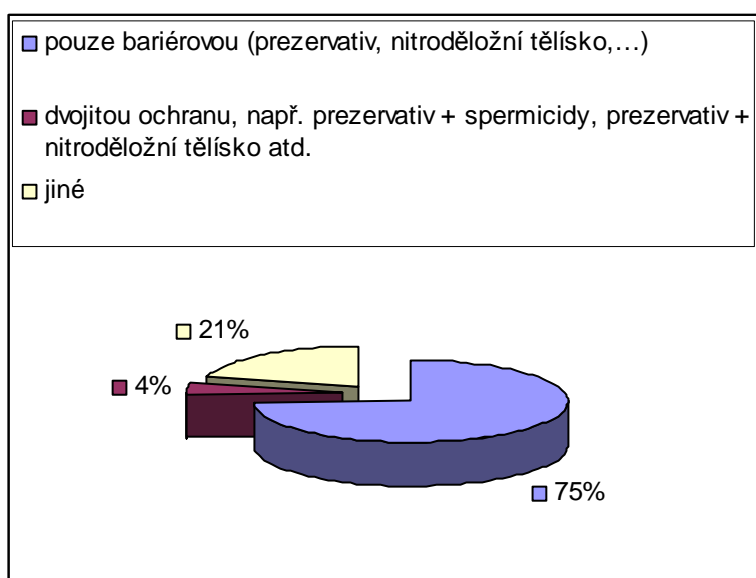


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 14: „Nesmíte-li již užívat hormonální antikoncepci, jakou metodu antikoncepce volíte?“**

Na otázku 14 odpovědělo 71 respondentek. Pouze bariérovou antikoncepci zvolilo 53 (75%) žen. Dvě metody antikoncepce kombinují 3 (4%) respondentky. 15 (21%) respondentek z možností odpovědí vybralo odpověď „jiné“, z nich 13 dopsalo, že se právě snaží otěhotnět, 1 respondentka volí metodu plodných a neplodných dní a jedna spoléhá na přerušovaný styk. Tato otázka souvisí s otázkou č. 15.

**Graf 14: Volené alternativy hormonální antikoncepce (v %)**

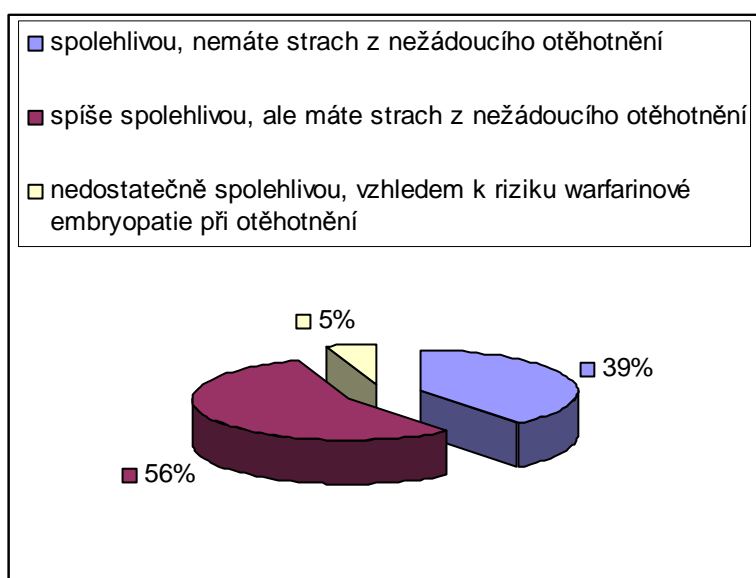


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 15: „Nesmíte-li již užívat hormonální antikoncepci a užíváte-li warfarin, tak vámi zvolenou antikoncepci považujete za:“**

Na tuto otázku odpovědělo 38 respondentek. 15 (39%) respondentek považuje svou zvolenou alternativu hormonální antikoncepce za spolehlivou a nemají strach z nežádoucího otěhotnění. 21 (56%) žen považuje alternativu HAK za spíše spolehlivou, ale mají obavy z nežádoucího otěhotnění. 2 (5%) respondentky považují alternativu HAK za nedostatečně spolehlivé, vzhledem k riziku warfarinové embryopatie při otěhotnění.

**Graf 15: Důvěra v alternativní metody antikoncepce při zákazu HAK (v %)**

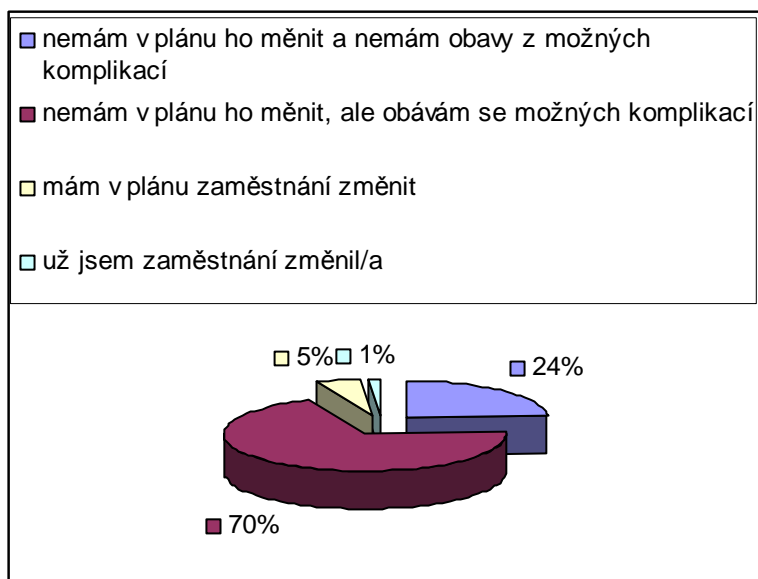


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 16: „Pokud máte zaměstnání nevhodné vzhledem k Vaší diagnóze, prodělaným komplikacím (dlouhé stání, sedavé zaměstnání, zvýšené riziko úrazu) tak:“**

Celkem na tuto otázku odpovědělo 75 respondentů, kteří jsou přesvědčeni, že mají nevhodné zaměstnání vzhledem k rizikům trombofilie. Zaměstnání přesto nemá v plánu změnit a neobávají se možných komplikací 18 (24%) respondentů. 52 (70%) respondentů nemá v plánu zaměstnání měnit, ale obávají se možných komplikací. 4 (5%) respondenti mají v plánu zaměstnání změnit a 1 (1%) respondent již zaměstnání změnil. Toto je další otázka, která zjišťuje psychosociální komplikace. Výsledky ukazují na to, že jen malá část respondentů (6%) změní kvůli diagnóze vrozených trombofilií své zaměstnání.

**Graf 16: Vliv trombofilie na zaměstnání (v %)**

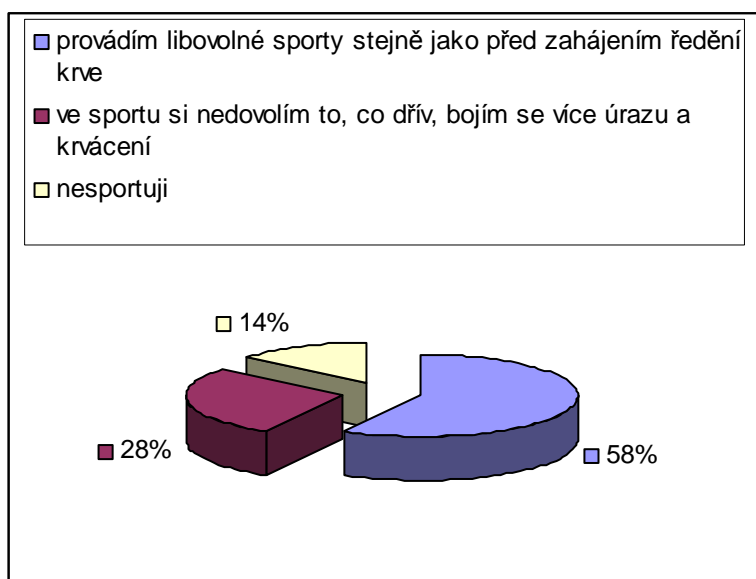


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 17: „Užíváte-li léky k ředění krve, tak co se týká sportovních aktivit:“**

Na tuto otázku odpovědělo 43 respondentů užívajících antikoagulancia. Z nich se 25 (58%) respondentů věnuje libovolným sportům stejně jako před zahájením ředění krve. 12 (28%) respondentů si již ve sportu nedovolí to, co dřív, protože mají větší strach z úrazu a krvácení. 6 (14%) respondentů, kteří užívají antikoagulancia, vůbec nesportují. Cílem této otázky bylo zjistit jak antikoagulační léčba ovlivňuje sportovní aktivity trombofilií. Dle výsledků 28% respondentů změnilo své sportovní aktivity nebo je ve sportu opatrnější, což lze považovat za další psychosociální aspekt trombofilií.

**Graf 17: Ovlivnění sportovních aktivit při antikoagulační léčbě (v %)**

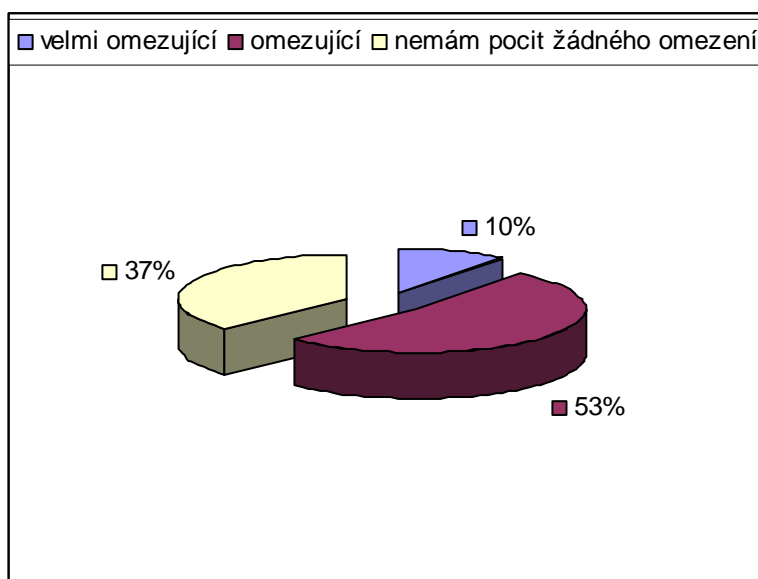


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 18: „Zákaz hormonální antikoncepce, větší riziko při úrazech, riziko trombo embolických komplikací (např. při dlouhé cestě letadlem, při nedostatku pohybu) a dalších komplikací trombofilií, jsou pro můj život:“**

Na tuto otázku odpovědělo všech 86 respondentů. Pro 9 (10%) respondentů jsou rizika a opatření v souvislosti s trombofilií velmi omezující. 45 (53%) respondentů vnímá tyto rizika a opatření jako omezující. 32 (37%) respondentů nemá pocit žádného omezení. Tato otázka zjišťuje jak celkově se cítí respondenti omezeni v životě vzhledem ke své vrozené trombofilii. Dle výsledků omezení v životě vnímá 63% respondentů, což také ukazuje na psychosociální rozměr trombofilií.

**Graf 18: Omezení životního stylu trombofilií (v %)**

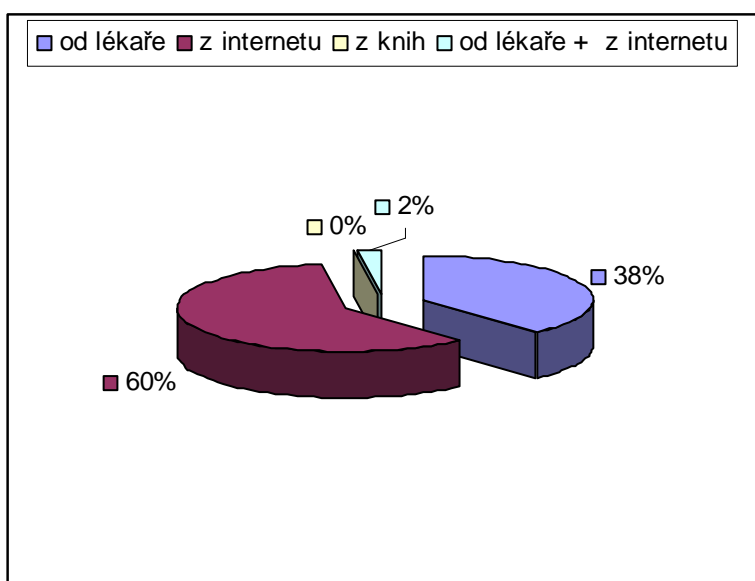


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 19: „Nejvíce informací o trombofilii jste se dozvěděl/a:“**

Celkový počet respondentů, kteří odpověděli na tuto otázku je 86. 51 (60%) respondentů se nejvíce informací o trombofilii dozvěděla z internetu. Od lékaře se nejvíce informací dozvědělo 33 respondentů (38%). 2 (2%) respondenti informace získali napůl od lékaře a z internetu. Ve knihách informace nehledal žádný (0%) respondent.

**Graf 19: Zdroje informací o trombofilii (v %)**



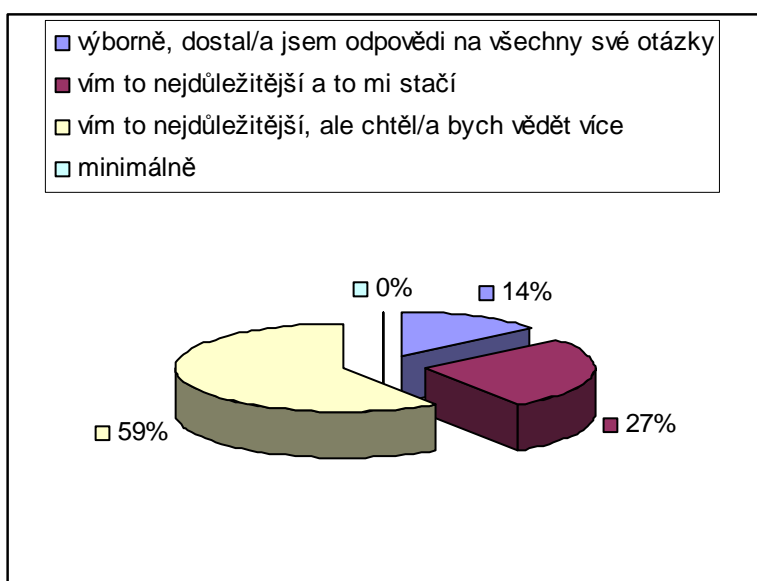
Zdroj: Vlastní výzkum



### Otázka 20: „Jak jste o trombofilii informován?“

Na otázku 20 odpovědělo všech 86 respondentů. 12 (14%) respondentů si myslí, že jsou o trombofilii informováni výborně a dostali odpovědi na všechny své otázky. 23 (27%) respondentům stačí vědět to nejdůležitější. 51 (59%) respondentů ví to nejdůležitější, ale chtěli by vědět více. Žádný (0%) z respondentů si nemyslí, že by byl o trombofilii informován minimálně.

**Graf 20: Informovanost o trombofilii (v %)**

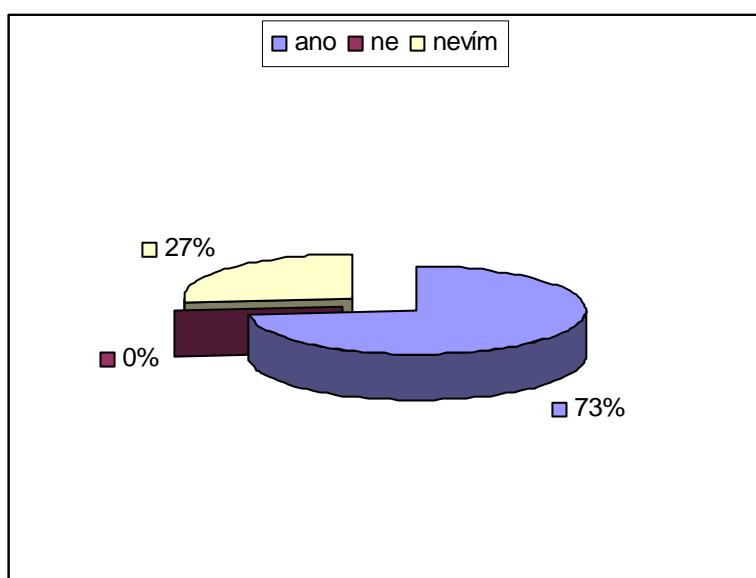


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 21: „Absolvovala jste DNA test?“

Celkový počet respondentů, kteří odpověděli na tuto otázku je 86. 63 (73%) z nich odpovědělo, že test DNA absolvovali. 23 (27%) respondentů neví, zda test DNA absolvovali. Žádný respondent (0%) neodpověděl, že by test DNA neabsolvoval. Cílem této otázky bylo prověřit informovanost o souvislostech s diagnózou trombofilních genových mutací. Z výsledků je vidět, že téměř jedna čtvrtina respondentů (27%) neví, že pro stanovení jejich diagnózy je třeba test DNA.

**Graf 21: Informovanost o absolvování DNA testu (v %)**

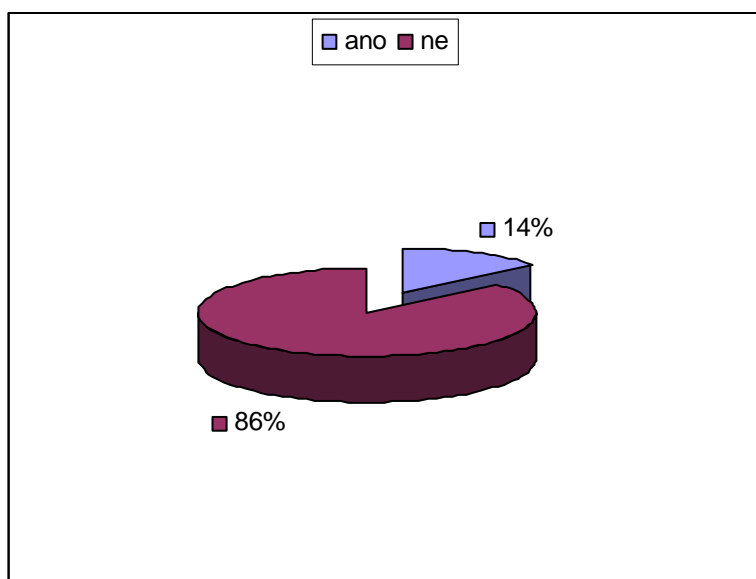


Zdroj: Vlastní výzkum

### Otázka 22: „Znáte Váš genotyp?“

Z 86ti respondentů nezná svůj genotyp 74 (86%) respondentů. Svůj genotyp zná 12 (14%) respondentů. Tato otázka zjišťovala informovanost o vlastní diagnóze trombofiliků a znalost pojmů.

**Graf 22: Znalost vlastního genotypu (v %)**

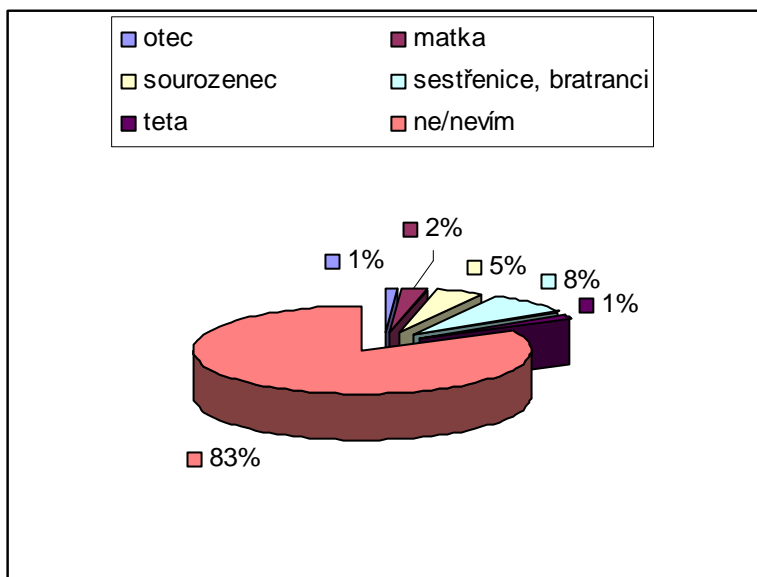


Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 23: „Trpěl někdo z pokrevních členů rodiny některou z forem trombofilie?“**

Z celkového počtu 86ti respondentů odpovědělo 71 (83%) respondentů, že si nejsou vědomi, že některý z jejich pokrevních příbuzných trpěl některou z forem trombofilie. 7 (8%) respondentů uvedlo jako pokrevního příbuzného trombofilika sestřenici nebo bratrance. 4 (5%) respondenti uvedli sourozence. Matku trombofilickou potvrdili 2 (2%) respondenti. Otce s trombofilií uvedl 1 (1%) respondent. Tato otázka měla za cíl zjistit rodinnou historii trombofilie. Z odpovědí lze soudit, že vrozené trombofilie se nemusí projevit za celý život, na což ukazuje vysoký počet respondentů, kteří odpověděli, že nikdo z jejich pokrevních příbuzných neměl trombofilii (83%). Vzhledem k tomu, že tyto mutace se dědí, tak se spíše pouze u těchto příbuzných neprojevily.

**Graf 22: Rodinná historie (v %)**



Zdroj: Vlastní výzkum

**Otázka 24: „ V jakém věku byla u Vás trombofilie identifikována? ”**

Z celkového počtu 86ti respondentů byl věkový průměr, kdy byla trombofilie identifikována, 25 let. Nejnižší věk, ve kterém byla trombofilie identifikována, byl mezi respondenty 17 let a nejvyšší věk 44 let. Cílem této otázky bylo zjistit v jakém věku je trombofilie identifikována. Podle výsledků lze říci, že trombofilní genové mutace se projeví nejčastěji už v mladém věku.

## **5. DISKUSE**

### **5.1 Diskuse ke kritériím výzkumu**

Dotazník vyplnilo 90% žen a 10% mužů ve věkovém rozmezí 18-47 let. Průměrný věk respondentů je 27 let. Z celkového počtu 86 respondentů, jsem pouze 4 respondenty získala pro spolupráci během své práce na Záchrané službě ASČR. Ostatní respondenty tj. 82 jsem získala po uveřejnění mého příspěvku na webových serverech výše uvedených, ve kterém jsem krátce vysvětlila cíl práce a požádala zájemce o dotazník, aby se mi ozvali na mou e-mailovou adresu. Jelikož si takto psali o dotazník jen lidé, kteří opravdu měli zájem o spolupráci, tak po odeslání dotazníku těmto respondentům, byla návratnost 99%. Někteří respondenti se nakonec ukázali jako nevhodní pro účely mého dotazníku, neboť zaměnili trombofilní genové mutace za ostatní trombofilní stavy a jejich komplikace, proto jsem tyto respondenty musela vyřadit. Nakonec tedy zbylo 86 respondentů, jejichž odpovědi jsem započítala do mého výzkumu.

### **5.2 Diskuse k otázkám**

Mého výzkumu se účastnili nejvíce respondentů s Leidenskou mutací 79%, dále 14% respondentů s polymorfismem genu pro MTHFR a 7% respondentů s kombinací Leidenské mutace a polymorfismu genu pro MTHFR. Žádný z respondentů neměl mutaci genu pro protrombin. Penka et al. (2001) uvádí, že Leidenská mutace se vyskytuje u 20-60% osob s trombofilií. Z mého výzkumu vyšlo procento vyšší, což si vysvětluji tím, že má práce byla určena přímo pro respondenty s trombofilní genovou mutací a tudíž na můj dotazník neodpovídali trombofilici s jiným typem trombofilie, která není na podkladě genové mutace. Z těchto mých respondentů uvedlo 73%, že prodělali tromboembolickou nemoc. Sršeň (2005) popisuje mutaci protrombinového genu jako 2-4krát větší riziko pro vznik hluboké žilní trombózy a výskyt u pacientů s trombózou v 5-7,3% případů. Karetová (2002) uvádí, že celkový výskyt heterozygotů

polymorfismu v genu pro protrombin je 2%, což je tedy relativně vzácný trombofilní stav a zřejmě proto se mi nepodařilo zachytit ani jednoho respondenta s tímto polymorfismem. Naopak heterozygoti Leidenské mutace u nás tvoří cca 5% populace a homozygoti mutace F V Leiden se vyskytují 1 na 5000 obyvatel (Kvasnička, 2003a) a výskyt heterozygotů polymorfismu v genu pro MTHFR v evropské, severoamerické a australské populaci je 31% až 39% a frekvence homozygotů 9% až 17% (Laboratoř forenzní genetiky v Brně). Mou nejpočetnější skupinou jsou respondenti s Leidenskou mutací, což si myslím je způsobeno tím, že Leidenská mutace způsobuje častěji tromboembolické komplikace a proto je častěji diagnostikována než polymorfismus v genu pro MTHFR. Penka et al. (2001) uvádí, že heterozygoti mutace FV Leiden mají 5-10krát vyšší náchylnost k tromboembolickým komplikacím a homozygoti této mutace 50-100krát vyšší riziko, navíc se zvyšuje riziko retrombózy. Toto by odpovídalo mým výsledkům, kdy mám z celkového počtu respondentů 79% respondentů s Leidenskou mutací a zároveň z celkového počtu respondentů jich 73% prodělalo tromboembolickou příhodu. V mém výzkumu tvoří 90% respondentů ženy a to zjevně proto, jakým způsobem jsem respondenty získávala a také proto, že pro ženy představují tyto mutace mnohem více potenciálních komplikací v souvislosti s těhotenstvím. Procházka (2003) a Cibula, Unzeitig, Živný (2003) se ve svých studiích zaměřují jen na ženy a problematiku kolem hormonální antikoncepce a těhotenství. Můj výzkum byl přístupný pro respondenty bez rozdílu pohlaví, ale protože tyto mutace skutečně představují výrazně více komplikací pro ženy, proto tvoří ženy 90% mých respondentů. Např. u polymorfismu v genu pro MTHFR popisuje Erben (2004) souvislost této mutace s poruchami plodnosti, předčasnými porody, potraty a vývojovými vadami plodu. Zároveň Erben (2004) uvádí, že lze tyto rizika snížit preventivním podáváním kyseliny listové, vitamínu B12 a B6 v těhotenství. Na toto se zaměřuje také jedna z mých otázek, která zjišťovala souvislost komplikací v závislosti na preventivních opatřeních. Mezi preventivní opatření jsem zahrнула i profylaxi nízkomolekulárním heparinem. 81% komplikací se vyskytlo před zahájením preventivních opatření a 19% komplikací vznikne navzdory preventivním opatřením. Z toho lze soudit, že můj výsledek

koresponduje s tvrzením Erbena (2004), že tedy lze tyto rizika preventivním podáváním vitamínů a kyseliny listové snížit.

Cibula, Unzeitig, Živný (2003) řeší ve své studii problematiku hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby ve vztahu k Leidenské mutaci. Dle jejich studie se plošné testování DNA před předepsáním hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční léčby jeví jako neekonomické v poměru k efektivitě. Naopak u pozitivní rodinné anamnézy se test DNA doporučuje. V mém průzkumu prodělalo 52% respondentů, kteří užívali hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu, trombotické komplikace, což potvrzuje tvrzení těchto autorů, že hormonální antikoncepce zvyšuje riziko tromboembolie 3-4krát.

Výsledky otázek na psychosociální vliv komplikací trombofilních genových mutací z mého výzkumu koresponduje s tvrzením Zacharové, Šimíčkové-Čížkové (2007), že nemoc působí na psychiku člověka nepříznivě, mění obvyklý způsob života, omezuje člověka po kratší či delší dobu v jeho činnostech, snižuje výkon v povolání nebo ho úplně znemožňuje a může narušovat nebo měnit mezilidské vztahy. Dále výsledky mého průzkumu souhlasí s Nakonečným (2000), který říká, že různí lidé v téže situaci ji vnímají a reagují na ni různě. Potrat znamená pro ženu mimořádnou zátěž, v čemž se výsledky mého průzkumu shodují s Jankovským (2003).



## 6. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce je zaměřena na zdravotně sociální komplikace trombofilních genových mutací, které mohou způsobovat řadu závažných komplikací. Vzniku těchto komplikací v zátěžových situacích lze vhodnou profylaxí a informovaností do určité míry předcházet. Provádění prevence je výhodnější než trombózu a její následky léčit a to z medicínského i ekonomicko-sociálního hlediska. Trombofilní genové mutace jsou známy od 90. let 20. století (Penka et al., 2001). Představují řadu potenciálních zdravotních i psychosociálních komplikací především pro ženy, což vyplývá z mého průzkumu. V současné době je řešena především otázka vhodnosti hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby u trombofilů. S tím souvisí otázka zda provádět plošně vyšetření na trombofilní genové mutace při předepisování hormonální antikoncepce dívkám a ženám. Ze současných studií se plošné testy DNA jeví jako neekonomické v poměru k efektivitě. Naopak u pozitivní rodinné anamnézy se test DNA doporučuje (Cibula, Unzeitig, Živný, 2003).

Cílem této práce bylo provést průzkum zkušeností trombofilů s komplikacemi této diagnózy a zjistit, zda jsou komplikace trombofilních genových mutací nejen zdravotní, ale i psychosociální. Tato hypotéza se při vyhodnocování výzkumu potvrdila. Dalším cílem bylo vytvořit informativní internetové stránky o trombofilních genových mutacích. V současné době totiž žádné takové stránky, které by komplexněji popisovaly tuto problematiku a byly pochopitelné pro laickou veřejnost, v českém jazyce nejsou. Tato práce je podkladem pro tyto webové stránky a zahrnuje informace o genetickém podkladu těchto mutací, dále popisuje možné zdravotní a psychosociální komplikace a v neposlední řadě specifika trombofilních stavů a praktické informace pro život s trombofilií. Tyto stránky mají adresu: [www.trombofilie.estranky.cz](http://www.trombofilie.estranky.cz).

Pro zpracování teoretické části bakalářské práce byly informace získány několika metodami. Bylo využito technik obsahové analýzy odborných monografií, článků a dalších textů v elektronické podobě. Pro splnění stanovených cílů a k ověření hypotézy této bakalářské práce byla realizována metoda kvantitativního výzkumu. Sběr dat byl proveden metodou dotazování technikou anonymního dotazníku. Dotazník obsahoval celkem 24 otázek. Nejvíce respondentů jsem získala 97% (83) přes webové

servery Doktorka.cz a Baby-cafe.cz, kde probíhá diskuze trombofiliků. Zde byl vložen příspěvek s žádostí o spolupráci. Zbylé 3 % (3) respondentů tvořili klienti Záchrané služby Asociace Samaritánů České republiky s trombofilními mutacemi, kteří byli kontaktováni při využití služeb této organizace. Celkový počet respondentů, jejichž vyplněné dotazníky jsem použila při svém výzkumu, byl 86. Většinu respondentů 90% tvořily ženy, neboť pro ženy představují vrozené trombofilie mnohem více komplikací zejména v souvislosti s těhotenstvím. Tromboembolii prodělalo 73% mých respondentů. Z trombofiliků, kteří zároveň užívali hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu, prodělalo tromboembolii 52% z nich. Krvácivé stavy prodělalo 8% respondentů, což relativizuje bezpečnost antikoagulační terapie. Dále pak zjištění nedostatečné informovanosti o warfarinové embryopatii. Mezi respondentkami, které prodělaly komplikace v těhotenství, uvedlo 50% z nich, že se jednalo o spontánní potrat. Z toho u 22% opakovaně. Neschopnost otěhotnět přirozenou cestou uvedlo 16% respondentek. Pro celkem 87% žen byly tyto komplikace traumatizující, z toho pro 41% velmi traumatizující. 6% respondentek má v plánu nebo už změnilo zaměstnání, v souvislosti s diagnózou trombofilní mutace nebo její komplikace. Ze strachu ze zranění a komplikací 28% respondentů omezilo své sportovní aktivity. Jako celkově omezující vnímá trombofilie 63% respondentů, z toho 10% respondentů omezují velmi v jejich životním stylu. Všechny tyto výsledky potvrzují mou hypotézu, že trombofilní genové mutace mají nejen zdravotní, ale i psychosociální komplikace.

Jedním z cílů této práce bylo, aby přispěla k snadnějšímu přístupu veřejnosti k informacím o trombofilních genových mutacích prostřednictvím internetových stránek vytvořených na podkladě této práce. A jelikož je tato práce psaná od trombofilika pro trombofiliky, bylo jejím prioritním cílem přinést zásadní informace o tom, co trombofiliky s touto diagnózou může nejen ze zdravotního, ale i psychosociálního hlediska zajímat.

## 7. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

Anamneza. *Prevence tromboembolické nemoci u zlomenin horního konce kosti stehenní*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.anamneza.cz/modules/clanek.php?id=842&sekce=32>>

Aperio – společnost pro zdravé rodičovství. *Legislativa*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.aperio.cz/porodnictvi/legislativa.shtml>>

BÁLKOVÁ, O. *Trombotická centra v ČR*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=173912>>

BRDIČKA, R. *Lidský genom na rozhraní tisíciletí*, 1. vyd., Praha: Grada, 2001, s. 8, ISBN 80-247-0118-9

CIBULA, D., UNZEITIG, V., ŽIVNÝ, J. *Vyšetřování Leidenské mutace (FVL – Leidenská mutace faktoru V) u žen v souvislosti s užíváním kombinované hormonální kontracepce nebo hormonální substituční léčby*. *Česká Gynekologie* 2003, ročník 68, č. 3, s. 173, ISSN 1210-7832

ERBEN, K. *Homocystein – podivuhodná molekula nebezpečná pro člověka*. *Vesmír*. [online]. Srpen 2004. č.8. [cit. 2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.vesmir.clanek/php3?CID=5979>>

ERTLOVÁ, F., MUCHA, J., a kol., *Přednemocniční neodkladná péče*, Brno: NCO NZO, 2004, str. 229-268, ISBN 80-701-3379-1

Genetický brevír sanatoria Repromeda. *Dědičnost Leidenské mutace*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.repromeda.cz/ganetika/cs/index.php?localpage=loc\\_leiden.php](http://www.repromeda.cz/ganetika/cs/index.php?localpage=loc_leiden.php)>

Genetický brevář sanatoria Repromeda. *Dědičnost poruch MTHFR*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.repromeda.cz/ganetika/cs/index.php?localpage=loc\\_mthfr.php](http://www.repromeda.cz/ganetika/cs/index.php?localpage=loc_mthfr.php)>

GHC Genetics. *Prediktivní genetika*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.genscan.com/cz/prediktivní-genetika>>

HÁJEK, Z. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1.vyd. Praha: Grada, 2004, 176-177 s. ISBN 80-247-0418-8

CHOCHOLA, M. et al. *Chronická ileofemorální žilní okluze*. Postgraduální medicína, 2004, roč. 6, č. 4, s. 446. ISSN1212-4184

JANKOVSKÝ, J. *Etika pro pomáhající profese*, Praha: Triton, 2003, s. 115-118, ISBN 80-7254-329-6

KACEROVSKÝ, M. a kol. *Trombofilní stavy v těhotenství a šestinedělí – hereditární deficit antitrombinu*. [online]. [cit. 2008-12-4]. Dostupný z World Wide Web: <[www.gyne.cz/clanky/2004/304c11.htm](http://www.gyne.cz/clanky/2004/304c11.htm)>

KARETOVÁ, D. *Hyperkoagulační stavy*, Lékařské listy in Zdravotnické noviny, 2002, č. 11, s. 22-25. ISSN 1214-7664

KŘIVOHLAVÝ, J. *Psychologie zdraví*, 2. vyd. Praha: Portál, 2003, s. 37-40, ISBN 80-7178-774-4

KVASNIČKA, J. *Trombofilie*, Lékařské listy in Zdravotnické noviny, 2003a, č. 39, s. 8-18. ISSN 1214-7664

KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*, Praha: Grada, 2003b, str. 57, ISBN 80-7169-993-4

Laboratoř forenzní genetiky: Ústav soudního lékařství v Brně. *Dědičné predispozice k trombózáám*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.lfg-brno.cz/trombofilie.doc>>

Laboratoř IFCOR-99. *Hereditární trombofilie*. [online].2006.[cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.ifcor.cz/search.php>>

MASOPUST, J. *Vyšetření při poruchách srážení krve*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <[http://lekarny.zdravcentra.cz/index.php?act=k-10&did=1035&page=kapitoly%2Fspecialni\\_cast%2Fvysetreni\\_pri\\_poruchach\\_srazeni\\_krve%2F12\\_1.htm](http://lekarny.zdravcentra.cz/index.php?act=k-10&did=1035&page=kapitoly%2Fspecialni_cast%2Fvysetreni_pri_poruchach_srazeni_krve%2F12_1.htm)>

NAKONEČNÝ, M. *Lidské emoce*, 1. vyd. Praha: Academia, 2000, s. 158-181, ISBN 80-200-0763-6

OKNER SMITH, D. *Thrombophilia Awareness Project*. [online]. [cit. 2009-3-4]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.fvleiden.org/>>

ORION PHARMA. *Warfarin Orion*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.orionpharma.cz/podstr/3uroven/produkty/hematologie/prodlvarfarin.html>>

PECHAN, J. M. *Warfarin a vy*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.warfarin.wz.cz/wf.php>> . *Čestné výjimky*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.warfarin.wz.cz/stars.php>>

PENKA, M. a kol., *Hematologie I: Neonkologická hematologie*, Praha: Grada, 2001, 1. vyd., ISBN 80-247-0023-9

PROCHÁZKA, M. *Tromboembolická nemoc v porodnictví*, Praktická gynekologie, č 6, 2003a, 11 s. ISSN 1211-6645

PROCHÁZKA, M. *Tromboembolická nemoc v těhotenství*, Gynekolog 1999, ročník 8, č 2, 79-82 s. ISSN 1210-1133

PROCHÁZKA, M. *Trombofilní stavy s porodnictví II.*, Praktická gynekologie, č 6, 2004, 18-21 s. ISSN 1211-6645

PROCHÁZKA, M. *Výskyt mutací genu faktoru V. Leiden, protrombinu a metyilentetrahydrofolátreduktázy u pacientek s preeklampsií*, Česká Gynekologie, ročník 68, Praha 2003b, 166 s. ISSN 1210-7832

Redakce Zdravotnických novin, *Defekty inhibitorů koagulace a fibrinolytického potenciálu, rezistence na aktivovaný protein C*, Lékařské listy in Zdravotnické noviny, 2000, č. 43, s. 2-8. ISSN 1214-7664

Roche s.r.o., Diagnostics Division, Česká republika. *CoaguChek*. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.roche-diagnostics.cz/produkty/primarnipece/coaguchek.aspx>>

ROSYPAL, S., a kol. *Nový přehled biologie*, Praha: Scientia, 2003, 1. vyd., s. 701-702, ISBN 80-86960-23-4

SAFEMBRYO. *Kyselina listova (acidum folicum)*. [online]. [cit.2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.safembryo.cz/kyselina\\_listova.htm](http://www.safembryo.cz/kyselina_listova.htm)>

SKALICKÁ, L. *Hluboká žilní trombóza – klinická manifestace a diagnostika*. Postgraduální medicína, 2006, roč. 8, č. 4, s. 415. ISSN 1212-4184

SRŠEŇ, Š., SRŠŇOVÁ, K. *Základy klinické genetiky a její molekulární podstata*, 4. přepracované a rozšířené vyd., Martin: Osveta, 2005, s. 25-177, ISBN 80-8063-185-9

ŠMARDA, J. *Genetika*. Praha: Fortuna, 2003, s. 89-101, ISBN 80-7168-851-7

Testina d'Esame di Stefano. *La Genetica*. [online]. [cit. 2008-11-20]. Dostupný z World Wide Web:

<<http://www.scuolabramante.it/laboratori/NOGAS%20IperTesto/scienze.htm>>

Úplné znění. *Ústava České republiky. Listina základních práv a svobod*. Ostrava: Sagit, 2003, str. 16, ISBN 80-7208-371-6

VELEMÍNSKÝ, M. a kol. *Klinická propedeutika*, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 5. vyd., České Budějovice 2005, s. 107-109. ISBN 80-7040-837-5

Wikipedie – otevřená encyklopedie. *Mutace*. [online]. [2008-12-10]. Dostupný z World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/mutace>>

World Health Organization. *Constitution of the world health organization*. Basic Documents, Forty-fifth edition, Supplement, October 2006. [online]. [cit.2009-1-1]. Dostupný z World Wide Web:

<[http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)>

ZACHAROVÁ, E., ŠIMÍČKOVÁ-ČÍŽKOVÁ, J. *Psychologie pro zdravotnické obory (Vybrané kapitoly)*, 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Zdravotně sociální fakulta, 2007. 101-128 s. ISBN 978-80-7368-334-4

## **8. KLÍČOVÁ SLOVA**

Leidenská mutace

Mutace v genu pro MTHFR

Mutace protrombinového genu

Trombofilie

Trombofilní genové mutace

Trombóza

Tromboembolická nemoc

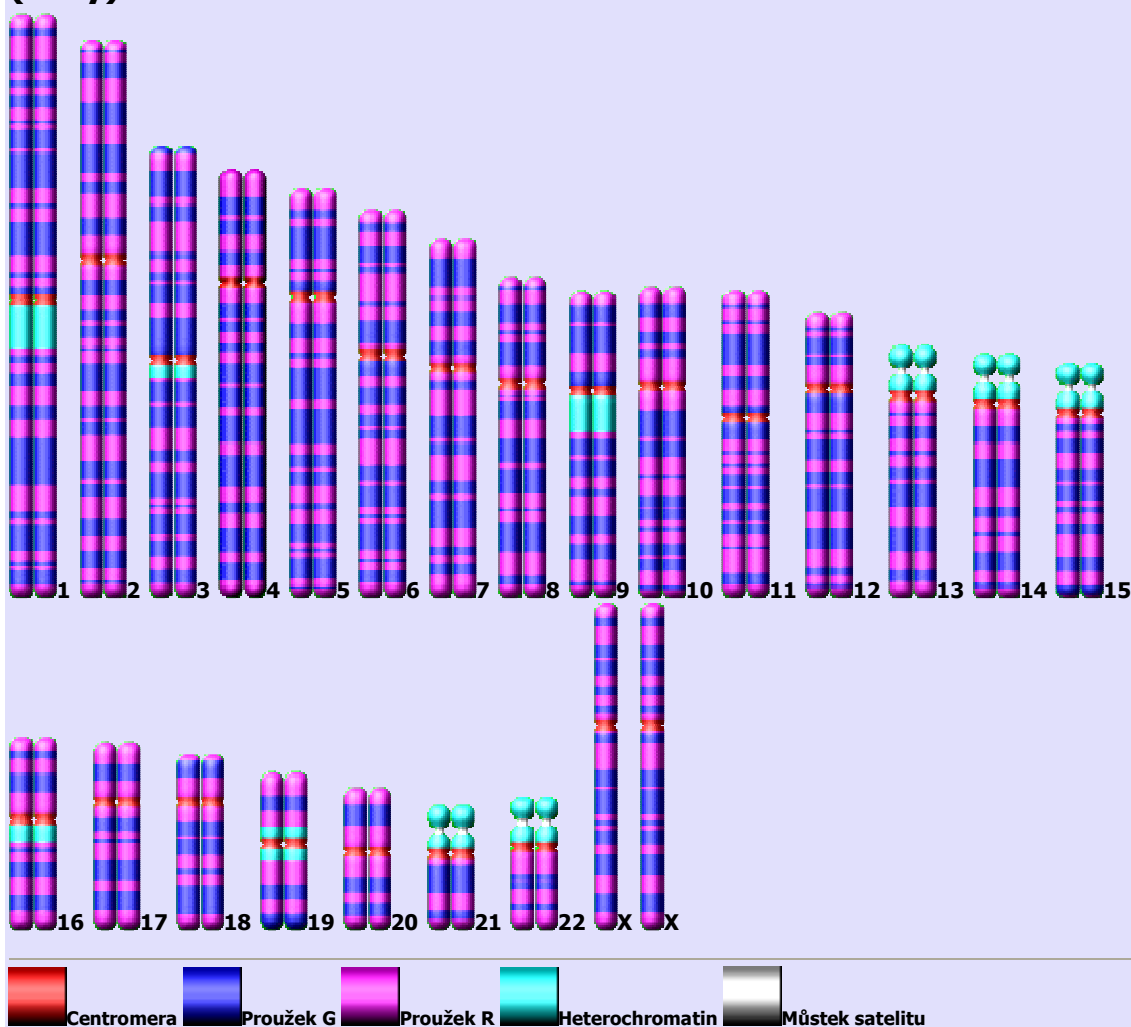


## **9. PŘÍLOHY**

Příloha č. 1.....	Chromozómy ženy
Příloha č. 2.....	Chromozómy muže
Příloha č. 3.....	DNA
Příloha č. 4.....	Hemostáza + koagulační faktory
Příloha č. 5.....	Koagulační kaskáda
Příloha č. 6.....	Dotazník

## Chromozómy člověka

(ženy)



V každé normální lidské buňce (s výjimkou červených krvinek, kde není jádro a tedy ani chromozómy, a dále pohlavních buněk, které obsahují haploidní počet chromozómů) je obsaženo 46 chromozómů, z toho 22 párů autochromozómů a dva heterochromozómy. Na chromozómech rozlišujeme řadu částí. Všechny lidské chromozómy mají nejméně jedno zúžení (primární konstrikce, místo, kde se nachází tzv. centromera, která hraje důležitou úlohu při buněčném dělení). Toto zúžení dělí chromozóm na kratší (p) a delší (q) raménko. Chromozómy 13, 14, 15, 21 a 22 mají u člověka ještě další zúžení, které odděluje od kratšího raménka tzv. satelit. Můstek mezi satelitem a zbytkem chromozómu obsahuje tzv. organizátor jadérka. Chromozómy 1, 3,

9, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 22 a Y jsou částečně tvořeny tzv. heterochromatinem, který je funkčně i barvitelností odlišný od zbytku chromozómů.

Pomocí různých barvicích metod můžeme odlišit na chromozómech tzv. proužky (G a R), které nám umožňují jednotlivé chromozómy rozeznat a přesněji lokalizovat poruchy chromozómů, jednotlivé geny apod. Toto vyšetření provádíme po umělém zastavení buněčného dělení (v tzv. metafázi evtl. profázi), kdy chromozómy jsou kondenzované a spárované, takže každý autochromozóm otcovského původu a mateřského původu vytvářejí útvar podoby písmene X - viz obrázek.

V každém páru autochromozómů je jeden zděděný po otci a jeden po matce.

Heterochromozómy jsou u ženy reprezentovány vždy dvěma chromozómy X, jeden je zděděn po otci, druhý po matce.

Chromozómy jsou uloženy v buněčném jádře, které je obklopeno jaderným obalem a je přibližně kulovitého tvaru, velké asi 10  $\mu\text{m}$  (1/100 mm).

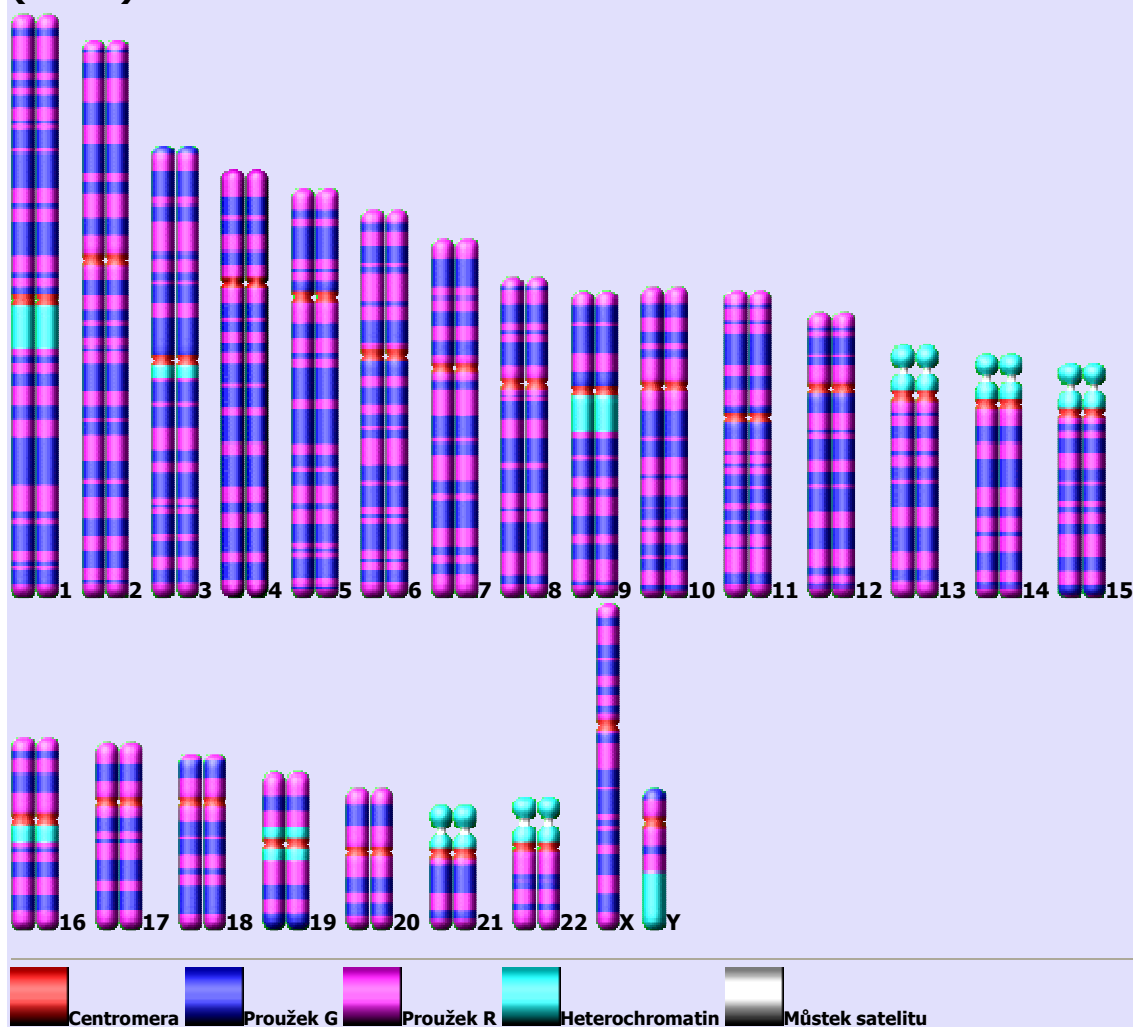
Jaderné chromozómy obsahují převážnou většinu dědičné informace, jen malá část je uložena v cytoplazmě (v mitochondriích). Dědičná informace je kódována v desoxyribonukleové kyselině, jejíž úseky reprezentují jednotlivé geny. Každý gen je přesně lokalizován na chromozómu.

Zdroj: Genetický breviář sanatoria Repromeda,

<[http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc\\_chromset.php&sex=46XX](http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_chromset.php&sex=46XX)>

## Chromozómy člověka

(muže)



V každé normální lidské buňce (s výjimkou červených krvinek, kde není jádro a tedy ani chromozómy, a dále pohlavních buněk, které obsahují haploidní počet chromozómů) je obsaženo 46 chromozómů, z toho 22 párů autochromozómů a dva heterochromozómy. Na chromozómech rozlišujeme řadu částí. Všechny lidské chromozómy mají nejméně jedno zúžení (primární konstrikce, místo, kde se nachází tzv. centromera, která hraje důležitou úlohu při buněčném dělení). Toto zúžení dělí chromozóm na kratší (p) a delší (q) raménko. Chromozómy 13, 14, 15, 21 a 22 mají u člověka ještě další zúžení, které odděluje od kratšího raménka tzv. satelit. Můstek mezi satelitem a zbytkem chromozómu obsahuje tzv. organizátor jadérka. Chromozómy 1, 3,

9, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 22 a Y jsou částečně tvořeny tzv. heterochromatinem, který je funkčně i barvitelností odlišný od zbytku chromozómů.

Pomocí různých barvicích metod můžeme odlišit na chromozómech tzv. proužky (G a R), které nám umožňují jednotlivé chromozómy rozeznat a přesněji lokalizovat poruchy chromozómů, jednotlivé geny apod. Toto vyšetření provádíme po umělém zastavení buněčného dělení (v tzv. metafázi evtl. profázi), kdy chromozómy jsou kondenzované a spárované, takže každý autochromozóm otcovského původu a mateřského původu vytvářejí útvar podoby písmene X - viz obrázek.

V každém páru autochromozómů je jeden zděděný po otci a jeden po matce.

Heterochromozómy jsou u muže reprezentovány chromozómem X a chromozómem Y. Chromozóm X dědí muž vždy po matce, chromozóm Y po otci.

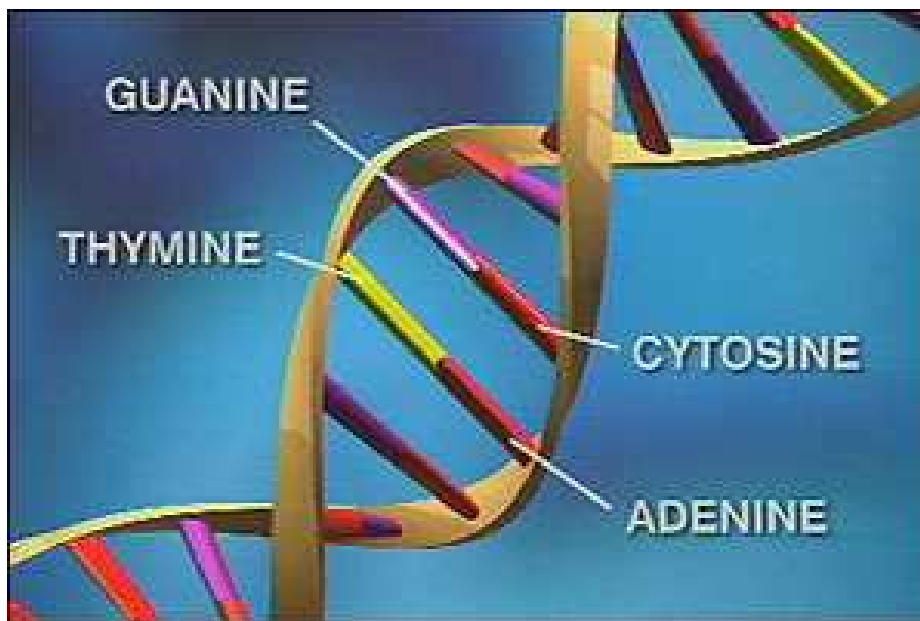
Chromozómy jsou uloženy v buněčném jádře, které je obklopeno jaderným obalem a je přibližně kulovitého tvaru, velké asi 10  $\mu\text{m}$  (1/100 mm).

Jaderné chromozómy obsahují převážnou většinu dědičné informace, jen malá část je uložena v cytoplazmě (v mitochondriích). Dědičná informace je kódována v desoxyribonukleové kyselině, jejíž úseky reprezentují jednotlivé geny. Každý gen je přesně lokalizován na chromozómu.

Zdroj: Genetický breviář sanatoria Repromeda,

<[http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc\\_chromset.php&sex=46XY](http://www.repromeda.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_chromset.php&sex=46XY)>

Příloha č. 3 DNA



Zdroj: Testina d'Esame di Stefano. La Genetica.

<<http://www.scuolabramante.it/laboratori/NOGAS%20IperTesto/scienze.htm>>

#### Příloha č. 4 Hemostáza + koagulační faktory

Při hemostáze se realizují a jsou ve vzájemné souhře tyto děje:

1. Reakce cév (vazokonstrikce)
2. Činnost krevních destiček vedoucí k vytvoření hemostatické zátky
3. Srážení krve končí vytvořením fibrinu a definitivního trombu
4. Rozpuštěním fibrinu aktivitou vazivových buněk dochází k hojení (plazminogen-plasmin)

Koagulační faktory:

Faktor I. Fibrinogen

Faktor II. Protrombin

Faktor III. Tkáňový tromboplastin (membrána buněk)

Faktor IV. Vápenaté ionty

Faktor V. Proakcelerin

Faktor VII. Prokonvertin

Faktor VIII. Antihemofilický /hemofilie A/

Faktor IX. Christmasův faktor /hemofilie B/

Faktor X. Stuartův-Prowerův faktor – účast při tvorbě protrombinu

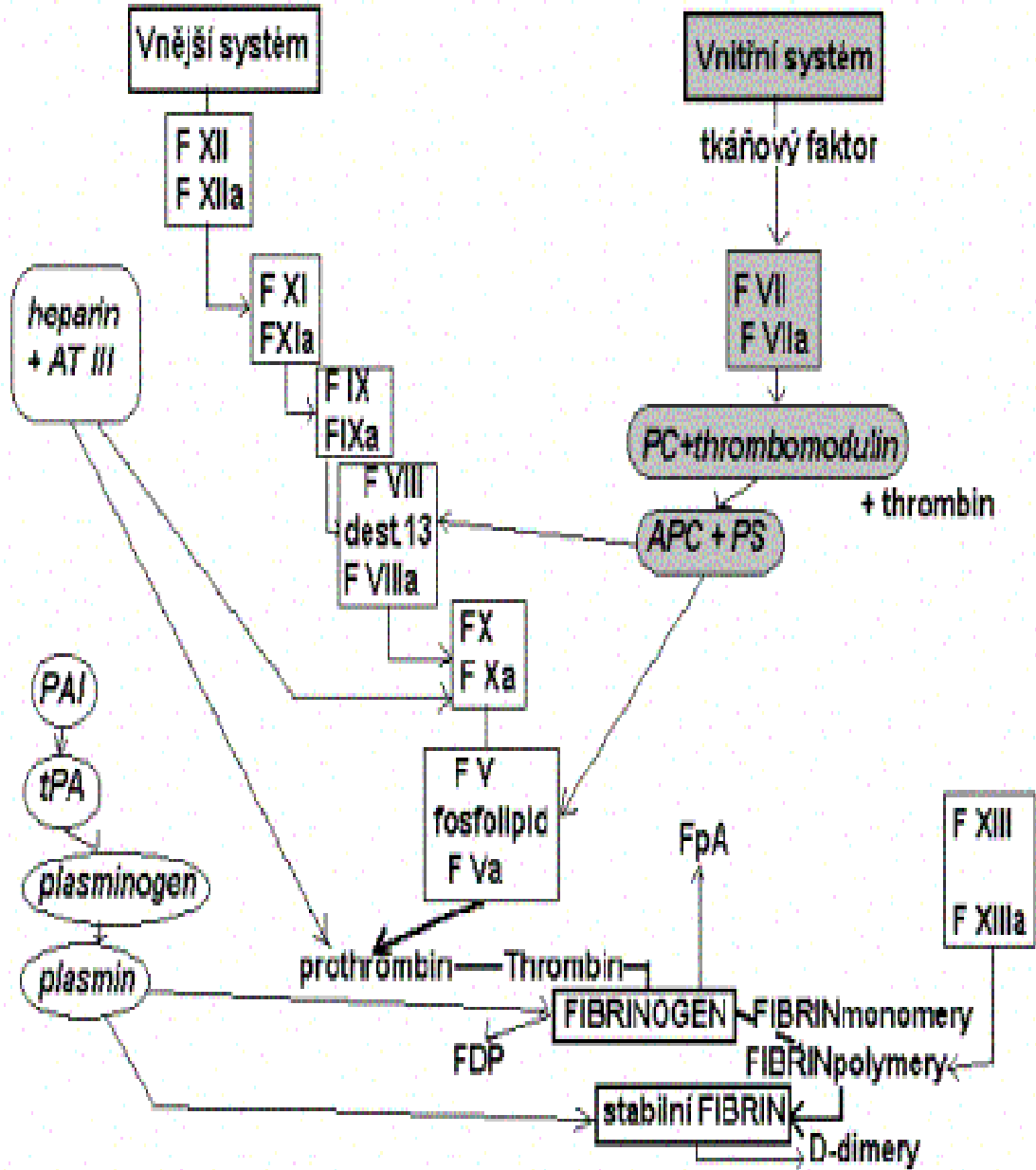
Faktor XI. Antihemofilický faktor C

Faktor XII. Hagemanův na začátku vnitřního systému

Faktor XIII. Fibrin stabilizující fibrinovou síť

Zdroj: Velemínský, M. a kol., Klinická propedeutika, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 5. vyd., České Budějovice 2005, s. 107-109, ISBN 80-7040-8375

Příloha č. 5 Koagulační kaskáda



Koagulační kaskáda lze dělit do 2 částí: tzv. *vnitřní dráha*, jejíž stav odráží vyšetření *aktivovaného parciálního tromboplastinového času* (aPTT), a kde faktor XII je aktivován v průběhu kontaktní fáze krevního srážení, po němž následují postupné aktivace faktorů XI, IX, X a prothrombinu a tzv. *vnější dráha*, jejíž správná funkce se vyšetřuje *stanovením prothrombinového času* a při níž se vytváří nejprve komplex mezi



tkáňovým faktorem a faktorem VII, což vede k postupné aktivaci faktorů VII, X a prothrombinu.

Všechny proteiny i buněčné složky, které se účastní srážení krve jsou za normálního stavu v inaktivní formě. Prothrombin, faktor VII, IX a X jsou proenzymy, které mohou být velmi rychle přivedeny do aktivní formy rozštěpením jedné nebo dvou peptidových vazeb. Faktory VIII a V jsou též minoritní proteinové komponenty krevní plasmy, ve které cirkulují jako inaktivní prokofaktory a do účinné formy (faktor VIIIa a faktor Va) se dostávají rovněž proteolytickým odštěpením peptidů. Také krevní destičky se vyskytují v krvi v neaktivní formě. Po stimulaci, která je navozena různými spouštěcími mechanismy, zahajují množství biochemických a morfologických změn. Aktivované trombocyty začnou exprimovat různé proteiny a membránové receptory, adherují k povrchům, vytváří agregáty a váží se na neutrofile a monocyty. Také endotelové buňky po navození koagulace mění své povrchové vlastnosti. Některé z koagulačních proenzymů (faktory IX, X, VII, II) potřebují pro svoji syntézu vitamin K. Proenzymy, které se účastní hemostázy tvoří rodinu příbuzných proteinů odvozujících se od společného archeogenu. Prokofaktory VIII a V vykazují strukturální homologie, ale jsou naprosto odlišné od koagulačních proenzymů. Tkáňový faktor je samostatný protein, přestože je integrální součástí buněčné membrány na nonvaskulárních buňkách. Extracelulární část tkáňového faktoru tvoří receptor pro faktor VII. Fibrinogen je prekursorem fibrinu. Rozštěpení peptidové vazby fibrinopeptidu A a fibrinopeptidu B působením thrombinu poskytuje rozpustný fibrin (monomer), který se rychle polymerizuje příčnými vazbami účinkem faktoru XIII a nakonec vytvoří stabilní fibrinové koagulum.

Zdroj: Masopust, J. Vyšetření při poruchách srážení krve.

<[http://lekarny.zdravcentra.cz/index.php?act=k-10&did=1035&page=kapitoly%2Fspecialni\\_cast%2Fvysetreni\\_pri\\_poruchach\\_srazeni\\_krve%2F12\\_1.htm](http://lekarny.zdravcentra.cz/index.php?act=k-10&did=1035&page=kapitoly%2Fspecialni_cast%2Fvysetreni_pri_poruchach_srazeni_krve%2F12_1.htm)>

## TROMBOFILIE

### DOTAZNÍK

Vážení respondenti,  
vyplněním dotazníku přispějete ke zdárnému napsání bakalářské práce studentky Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích.

Dotazník se týká trombofilních genových mutací a je anonymní. Vaši odpověď zakroužkujte. Některé otázky jsou určeny jen pro ženy. U otázek, kde je možné zakroužkovat více odpovědí, je tato možnost uvedena. U některých otázek je možné svou odpověď dopsat, nehodí-li se žádná z možností. Odpovídejte jen na otázky, které se Vás týkají. Děkuji!

#### 1. Věk:

- A) 25 let a méně
- B) 25-35 let
- C) 35-45 let
- D) 45-55 let
- E) 55 let a více

#### 2. Pohlaví (zakroužkujte): ŽENA MUŽ

#### 3. Vzdělání:

- A) základní
- B) středoškolské bez maturity
- C) středoškolské s maturitou
- D) vyšší odborné
- E) vysokoškolské

#### 4. Zakroužkujte Vaší diagnózu:

- A) Leidenská genová mutace
- B) mutace genu pro prothrombin
- C) polymorfismy genu pro MTHFR
- D) kombinace výše uvedených
- E) .....

**5. Prodělal/a jste tromboembolickou nemoc např. trombóza dolních končetin, cévní mozková příhoda, plicní embolie?**

ANO NE

**6. Užíváte trvale medikaci k ředění krve?**

- A) ne
- B) užíval/a jsem jen přechodně
- C) ano, Warfarin
- D) ano, Anopyrin
- E) ano, .....(napište jaké)

**7. Prodělal/a jste krvácivé komplikace během užívání léků k ředění krve?**

ANO NE

**8. Prodělala jste některé tyto komplikace před nebo během těhotenství? Máte možnost více odpovědí, dle vašich zkušeností.**

- A) spontánní potrat,.....(dopište kolikrát)
- B) mrtvý plod
- C) nitroděložní růstová retardace
- D) preeklampsie (vysoký krevní tlak, otoky, bílkovina v moči)
- E) trombo embolická nemoc v těhotenství (trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda)
- F) odloučení, embolizace placenty
- G) trombóza pupečníku
- H) neschopnost otěhotnět přirozenou cestou trvající déle než rok
- I) opakované neúspěchy při asistované reprodukci
- J) umělé přerušování těhotenství z genetické indikace

**9. Výše jmenované komplikace, viz. ot. 5, jste měla:**

- A) před zahájením preventivních opatření (ředění krve, dodání kyseliny listové,..)
- B) během působení preventivních opatření (ředění krve, dodání kyseliny listové,..)

**10. Tyto komplikace, viz ot. 5, pro mě byly:**

- A) velmi traumatizující, ovlivnily mé chování a vyústily v problémy v partnerském vztahu, nesoustředěnost v zaměstnání, atd.
- B) traumatizující pro mě osobně, ale neovlivnily mé chování
- C) nepříjemné, ale neovlivnily nijak zvlášť mou psychiku

**11. Víte o riziku warfarinové embryopatie?**

ANO NE

**12. Pokud jste otěhotněla během léčby warfarinem:**

- A) dítě jsem donosila a je zdravé
- B) dítě jsem donosila a není zcela zdravé
- C) spontánně jsem potratila
- D) rozhodla jsem se pro interrupci

**13. Užíval/a jste před zjištěním trombofilie hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu?**

- A) ano, bez komplikací, stále užívám
- B) ano, bez komplikací, hormony už neužívám
- C) ano a měl/a jsem trombotické komplikace
- D) ne

**14. Nesmíte-li již užívat hormonální antikoncepci, jakou metodu antikoncepce volíte?**

- A) pouze bariérovou (prezervativ, nitroděložní tělíčko,..)
- B) dvojitou ochranu, např. prezervativ + spermicidy, prezervativ + nitroděložní tělíčko atd.
- C) jiné.....(dopište)

**15. Nesmíte-li již užívat hormonální antikoncepci a užíváte-li warfarin, tak vámi zvolenou antikoncepci považujete za:**

- A) spolehlivou, nemáte strach z nežádoucího otěhotnění
- B) spíše spolehlivou, ale máte trochu strach z nežádoucího otěhotnění
- C) nedostatečně spolehlivou, vzhledem k riziku warfarinové embryopatie při otěhotnění

**16. Pokud máte zaměstnání nevhodné vzhledem k Vaší diagnóze, prodělaným komplikacím (dlouhé stání, sedavé zaměstnání, zvýšené riziko úrazu) tak:**

- A) nemám v plánu ho měnit a nemám obavy z možných komplikací
- B) nemám v plánu ho měnit, ale obávám se možných komplikací
- C) mám v plánu zaměstnání změnit
- D) už jsem zaměstnání změnil/a

**17. Užíváte-li léky k ředění krve, tak co se týče sportovních aktivit:**

- A) provádím libovolné sporty stejně jako před zahájením ředění krve
- B) ve sportu si nedovolím to co dřív, bojím se více úrazu a krvácení
- C) nesportuji

**18. Zákaz hormonální antikoncepce, riziko většího krvácení při úrazech, riziko trombo embolických komplikací (např. při dlouhé cestě letadlem, při nedostatku pohybu) a dalších komplikací trombofilii, jsou pro můj život:**

- A) velmi omezující
- B) omezující
- C) nemám pocit žádného omezení

**19. Nejvíce informací o trombofilii jste se dozvěděl/a:**

- A) od lékaře
- B) z internetu
- C) z knih
- D) jiné.....(dopíšte)

**20. O trombofilii jste informován:**

- A) výborně, dostal/a jsem odpovědi na všechny své otázky
- B) vím to nejdůležitější a to mi stačí
- C) vím to nejdůležitější, ale chtěl/a bych vědět více
- D) minimálně

**21. Absolvovala jste DNA test?**

ANO    NE    NEVÍM

**22. Znáte Váš genotyp?**

ANO(napište) .....    NE

**23. Rodinná historie. Trpěl někdo z pokrevních členů rodiny některou z forem trombofilie?**

- A) otec
- B) matka
- C) sourozenec
- D) další pokrevní členové rodiny (uved'te) .....
- E) ne/nevím

**24. V jakém věku byla u Vás trombofilie identifikována?**

uved'te .....

Zde napište jakýkoliv kontakt na Vás např. emailovou adresu, máte-li zájem o zaslání výsledné práce nebo odkazu na výsledné internetové informativní stránky.....