

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2012

Markéta Marková

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Hyperkoagulační stavy a jejich výskyt na populačním vzorku mladých žen

Bakalářská práce

Autor práce: Markéta Marková
Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Zdravotní laborant

Vedoucí práce: MUDr. Ivan Vonke, MBA

Datum odevzdání práce: 3.5.2012

Hypercoagulability and their occurrence in a population sample of young women.

Abstract

This work deals with hypercoagulable conditions, caused by shifting the natural balance towards the pro-coagulation processes which are associated with a heightened risk of venous thrombosis. The research part is divided into three parts. My laboratory work was conducted at the Department of Clinical Hematology at Czech Budejovice Hospital, where, in February I conducted hyper-coagulation tests. More specifically, factor VIII, lupus anticoagulant and the functional levels of protein C and protein S.

Other research activities included the evaluation of patients who had been examined over a period of one year and the frequency of occurrence among different age and gender groups. The highest occurrence was observed, as expected, with women aged 18-39 and elderly men.

The last part of the paper is a questionnaire on how women are informed about the risk factors of thrombosis, family history and risks for individual respondents. We managed to isolate 7 potentially vulnerable women whose families (more precisely their parents) have a history of thrombosis, and who take hormonal contraceptives.

Keywords are hypercoagulable conditions, thrombophilia, protein C, protein S, lupus anticoagulant, and resistance to activated protein C.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci na téma Hyperkoagulační stavy a jejich výskyt na populačním vzorku mladých žen jsem vypracovala samostatně pouze 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 fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne.....

Poděkování

Ráda bych velice poděkovala svému vedoucímu práce MUDr.Ivanu Vonkemu, MBA, za cenné rady, trpělivost a pomoc při vedení mé bakalářské práce.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Veronice Schacherlové z oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice za pomoc při laboratorní činnosti.

V neposlední řadě bych taky ráda poděkovala své rodině za jejich trpělivost a podporu při studiu.

Na závěr, mé poděkování patří taky Mgr. Markétě Ligošové za jazykovou korekturu.

Obsah

Úvod.....	7
1. Současný stav problematiky	8
1.1 Fyziologie srážení krve	8
1.2. Hyperkoagulační (trombofilní) stavy	9
1.2.1 Hyperkoagulační stavy při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů	11
1.2.1.1 Zvýšení hladiny protrombinu.....	11
1.2.1.2 Zvýšení hladiny faktoru VIII	12
1.2.1.3 Zvýšení hladiny fibrinogenu (Hyperfibrinogemie).....	13
1.2.2 Hyperkoagulační stavy při porušené regulaci hemokoagulace	13
1.2.2.1 Deficit antitrombinu III.....	14
1.2.2.2 Deficit proteinu C	15
1.2.2.3 Deficit proteinu S	16
1.2.2.4 Rezistence na aktivovaný protein C (APS rezistence).....	16
1.2.3 Antifosfolipidový syndrom	17
1.2.4 Získané hyperkoagulační stavy	17
1.2.4.1 Věk.....	19
1.2.4.2 Těhotenství a šestinedělí	19
1.2.4.3 Hormonální antikoncepce (HAK).....	20
1.2.4.4 Pooperační stavy a imobilizace.....	20
1.2.4.5 Nádorové choroby.....	21
1.2.4.6 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC).....	21
2.Cíl práce a hypotézy	22
2.1 Cíl práce	22
2.2 Hypotézy	22
3. Materiál a metody	23
3.1 Vyšetřování pacientů.....	23

3.2 Příprava vzorku	23
3.3 Přístrojové vybavení.....	24
3.4 Metodika	26
3.4.1 Stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C (APC-R).....	26
3.4.2 Stanovení funkční aktivity proteinu S	27
3.4.3 Stanovení funkční aktivity proteinu C.....	28
3.4.4 Lupus Antikoagulans.....	30
3.4.5 Kvantitativní stanovení faktoru VIII	30
3.3. Dotazník	31
4. Výsledky	32
4.1 Moje laboratorní činnost	32
4.2 Získaná data z laboratorního vyšetření hemokoagulace	33
4.2.1 Množství kombinovaných defektů	34
4.2.2 Věk	35
4.3 Získaná data z dotazníků	36
4.3.1 Závěr.....	40
5. Diskuze	42
6. Závěr	45
7. Klíčová slova	46
8. Seznam použitých zdrojů.....	47
9. Přílohy	

Úvod

Hemokoagulace je velmi složitý komplexní proces zahrnující řadu aktivačních a inhibičních procesů, které jsou vzájemně v rovnováze. Porucha tohoto vysoce integrovaného systému vede k hyperkoagulaci. Hyperkoagulační stavy, jejichž příčinou je posunutí přirozené rovnováhy směrem k prokoagulačním procesům, jsou spojeny s vyšším rizikem žilní trombózy.

Rozeznáváme vrozené a získané hyperkoagulační stavy.

Mezi vrozené faktory patří poruchy antitrombinu III, proteinu C a S, faktor V (Leidenská mutace), zvýšení faktoru II, VIII a fibrinogenu a rezistence k aktivovanému proteinu C.

Získané rizikové faktory trombózy jsou věk nad 45 let, obezita, operace – především velké a ortopedické, poranění, imobilizace, nádorové onemocnění, hormonální léčba, těhotenství a šestinedělí.

Ve této práci jsme se zaměřili na obě skupiny.

V dotazníku se zajímáme o informovanost žen; ve věku 19-25 let, v oblasti rizik vzniku hyperkoagulačních stavů a možnosti záchytu potenciálních adeptek na dědičné sklony k hyperkoagulacím. Dotazník byl proveden na vzorku potenciálně zdravých žen.

Dále jsem zhodnotila množství podchycených pacientů na základě základních koagulačních vyšetření. Mezi ně patří vyšetření funkční hladiny proteinu C, proteinu S, faktoru VIII, rezistence na aktivovaný protein C a mutace protrombinu. Rozdělila jsem data; získaná z Oddělení klinické hematologie v Nemocnici České Budějovice, podle pohlaví, věku a zkoumala četnost výskytu pozitivitu v jednotlivých skupinách.

Poté jsem sama prováděla toto vyšetření v období jednoho měsíce a výsledky vyhodnotila.

1. Současný stav problematiky

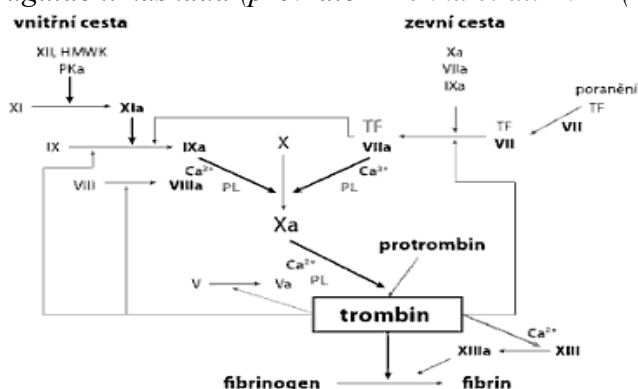
1.1 Fyziologie srážení krve

Srážení krve je složitý a přesně regulovaný proces, který zastavuje krvácení v místě poranění a při neporušeném cévním řečišti udržuje tekutost krve. (Penka 2011) Podílí se na něm cévy, krevní destičky a plasmatické faktory. Z analytického hlediska se jedná o faktory II, VII, IX, X, XI, XII. Dále kofaktory, což jsou látky urychlující enzymatické reakce. Faktory V, VIII, protein S, protein Z, tkáňový faktor, trombomodulin a endoteliální receptor pro protein C. Dalšími je fibrinogen, adhezivní plasmatické proteiny, regulační proteiny a fosfolipidy. (Penka 2011)

Cílem koagulace je zástava krvácení neboli vytvoření fibrinového vlákna. Toho je dosaženo postupnou, přesně koordinovanou a regulovanou kaskádovitou enzymatickou reakcí. (Penka 2011) Při ní jsou faktory, které jsou jinak v krvi v neaktivované formě, štěpeny na aktivní.

Spuštění koagulační kaskády zevní a vnitřní cestou vede k aktivaci faktoru X, ten štěpí peptidické vazby protrombinu a přeměňuje ho na trombin. Trombin je klíčovým enzymem koagulační kaskády; štěpí fibrinogen na nerozpustný fibrin. Trombin rovněž aktivuje v místě cévní stěny koagulační faktory V, VIII a XI. Aktivací faktorů V a VIII trombin zvyšuje svou vlastní aktivitu. (Urbánková 2011)

Obr. 1: Koagulační kaskáda (převzato z Penka et al. 2011 (mám psát stránku???)



Obr. 2.2 Koagulační kaskáda (HMWK – vysokomolekulární kininogen, PKa – prekalkrein, PL – fosfolipidy, TF – tkáňový faktor, Ca²⁺ – vápníkové ionty)

1.2. Hyperkoagulační (trombofilní) stavy

Hemokoagulace je velmi složitý komplexní proces zahrnující řadu aktivačních a inhibičních procesů, které jsou vzájemně v rovnováze. Porucha tohoto vysoce integrovaného systému může vést k hyperkoagulaci. Hyperkoagulační stavy, jejichž příčinou je posunutí přirozené rovnováhy směrem k prokoagulačním procesům, jsou spojeny s vyšším rizikem žilní trombózy. *(Urbánková 2001)* Tento stav je opakem krvácivých stavů.

Označovat stav jako hyperkoagulační je při laboratorním nálezu defektu a o trombofilii se mluví, pokud dojde ke klinické manifestaci tromboembolické nemoci (TEN). *(Matýšková, Šlechtová 2010)*

Podle místa vzniku rozdělujeme trombózy na arteriální (tepenné) a venózní (žilní). *(Brozmanová 2003)*

Žilní trombóza je velice časté onemocnění. *(Urbánková 2001)* Postihuje nejčastěji bércové a stehenní žíly. *(Friedmann 1994)* Nezávažnější komplikací je posttrombotický syndrom a u plicní embolie náhlá smrt. *(Penka 2001)*

Pojem trombofilie znamená vrozenou nebo získanou poruchu hemostatického mechanismu, který je příčinou zvýšené tendence k trombóze. Většinou u postižených nalézáme přítomnost více rizikových faktorů současně. Jak těch vrozených tak získaných. *(Penka 2001)*

Mezi získané rizikové faktory patří věk nad 45 let, obezita, operace-především velké a ortopedické, poranění, imobilizace, nádorové onemocnění, hormonální léčba, těhotenství a šestinedělí. *(Penka 2001)*

Mezi vrozené faktory patří poruchy antitrombinu III, proteinu C a S, faktor V (Leidenská mutace), hyperhomocysteinémie, zvýšení faktoru II, VIII a fibrinogenu a rezistence k aktivovanému proteinu C. *(Kozák 2001)* Způsob dědičnosti těchto defektů je většinou autozomálně dominantní. *(Penka 2001)* Na rozdíl od získaných rizikových faktorů, jsou ty genetické přítomny po celou dobu života jedince. *(Urbánková 2002)*

Aby mohla být trombofilie diagnostikována musí být splněna určitá klinická kritéria a to hlavně objevení žilní trombózy před 45 rokem života, žilní trombózy jsou opakované a lokalizace míst vzniku trombóz neobvyklé, tepenné trombózy před 35 rokem života bez známek přítomnosti arteriální choroby, dále jasná genetická zátěž a u žen opakovaně spontánní potraty. (Penka 2001) Dále se stanovení diagnózy samozřejmě zakládá na laboratorních vyšetřeních. (Navrátil et al. 2008)

Tab. 1: Frekvence a relativní riziko vrozených trombofilních rizikových faktorů (převzato z Kozák 2001)

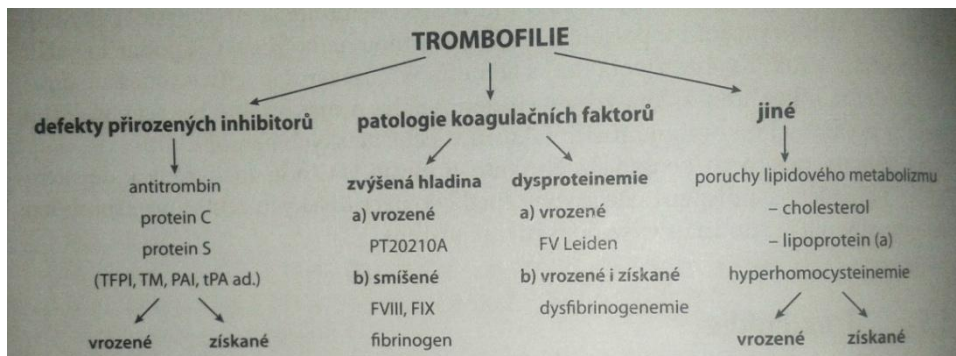
TYP PORUCHY	FK (%)	FT (%)	RR	PAR (%)
Antitrombin III	0,2	1,1	5,6	0,9
Protein C	0,3	2,1	7,1	1,8
Protein S	0,2	2,2	11,2	2,0
Faktor V (Leiden)	4,0	20	6,0	16,7
Hyperkomocysteinémie	4,8	10	2,2	7,4
Zvýšení F II	2,3	6,2	2,8	4,0
Zvýšení F VIII	11	25	2,7	15,6
Zvýšení fibrinogenu	8,0	15	2,0	7,4

FK= frekvence výskytu v celé populaci, FT=frekvence výskytu u nemocných s trombózou, RR=relativní riziko, PAR=riziko pro daný faktor

Tab. 2: Frekvence a relativní riziko získaných trombofilních faktorů (převzato z Kozák 2001)

TYP PORUCHY	FK (%)	FT (%)	RR	PAR (%)
Antikoncepce	21	6	8	16
Recidivující trombózy	14	2	8	12
Těhotenství	6	1	5	5
Chirurgické výkony, trauma	23	4	7	20

Obr. 2: Rozdělení trombofilie (převzato z Penka et al. 2001)



TFPI – inhibitor zevní cesty tkáňového faktoru, TM – trombomodulin, PAI – inhibitor aktivátoru plazminogenu, tPA – tkáňový aktivátor plazminogenu, PT20210A – mutace protrombinu 20210A, F- faktor

1.2.1 Hyperkoagulační stavy při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů

Jde o vrozené stavy, které jsou také způsobené dědičnou zátěží. (Kvasnička 2003)
Do této skupiny patří zvýšená hladina protrombinu, faktoru VIII a fibrinogenu.

1.2.1.1 Zvýšení hladiny protrombinu

Jde o faktor II, který se váže pomocí Ca^{2+} . Je štěpen protrombinázou na aktivní formu α trombin.

V koagulaci hraje trombin klíčovou roli, podle potřeby působí jak prokoagulačně, tak antikoagulačně. (Penka 2001)

Mutace protrombinu 20210A spočívá v záměně glutaminu za arginin v nukleotidové pozici. Takto zmutovaný protrombin vede k vyšší koncentraci a tím k vyššímu riziku vzniku trombózy. Vyskytuje se asi u 6,3 % nemocných s žilní trombózou a u 18 % jedinců ze skupiny s pozitivní rodinnou anamnézou. (*Buliková et al. 2009*) Riziko trombózy u nositelů této mutace je udáváno 2,8 krát vyšší srovnání se zdravým jedincem, riziko retrombózy je 5,9 krát vyšší. Riziko není závislé na věku a pohlaví. (*Penka 2001*) Pokud se kombinuje s dalšími defekty, výskyt žilní trombózy u takto postižených vzrůstá o mnoho víc. (*Urbánková 2001*) Riziko se vypočítává jejich součinem.

1.2.1.2 Zvýšení hladiny faktoru VIII

Faktor VIII je součástí vnitřní koagulační kaskády. (*Lenting et al 1998*) Cirkuluje v plazmě navázán na von Willebrandův faktor. Z vazby se uvolňuje kontaktem s trombinem. Hladina faktoru VIII se zvyšuje při zánětech, ale i chronických infekcích a při stresu. (*Penka et al. 2011*)

Zvýšená hladina faktoru VIII je významným rizikovým faktorem trombózy. Hladina FVIII <150 % je doprovázena asi 5-6 krát vyšším rizikem žilní trombózy ve srovnání s hladinou <100 %. Riziko se zvyšuje se stoupající hladinou FVIII. (*Penka 2011*) Dosud nebyla identifikována vrozená příčina zvýšené hladiny FVIII, ačkoliv je tu prokazatelná rodinná závislost. (*Buliková et al. 2009*) U pacientů s hlubokou žilní trombózou je tato odchylka přítomna přibližně ve 20 %, v selektované populaci, např. věkem pod 50 let, až ve 40 %. (*Bauer 2002, Rees 1995, Seligsohn, Lubetsky 2001*)

1.2.1.3 Zvýšení hladiny fibrinogenu (Hyperfibrinogemie)

Fibrinogen je substrát trombinu, jehož účinkem se fibrinogen mění na fibrin. Je přítomný jak v plasmě, tak v α granulách trombocytů. Představuje důležitý pro vazbu krevních destiček mezi sebou a přispívá k jejich vazbě na cévní stěnu. (*Penka 2011*)

Riziko vzniku trombózy (arteriální i venózní) se zvyšuje při hladině nad 3,5 g/l, nad 5 g/l je riziko TEN 3,7 krát vyšší oproti hladině pod 3,5 g/l. Zvýšené hladiny fibrinogenu způsobují jeho zvýšenou syntézou a nebo sníženou clearancí. (*Bulíková 2009*)

Hyperfibrinogemie je tedy rizikovým faktorem pro žilní i arteriální trombózu, může být spjata i s vyšším věkem a nebo zánětem. (*Kvasnička 2003*)

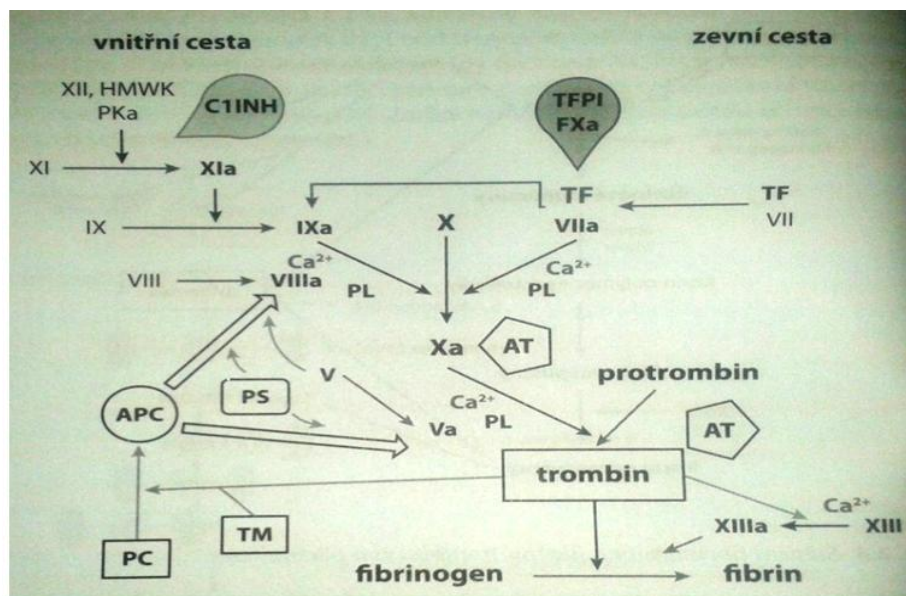
1.2.2 Hyperkoagulační stavy při porušené regulaci hemokoagulace

Nedostatek některého z přirozených inhibitorů koagulace a nebo porucha jeho funkce je další příčinou trombofilie. (*Kvasnička 2003*)

Přirozené inhibitory, tzv. regulační proteiny, hrají velmi důležitou roli v procesech krevního srážení. V organismu slouží jako jeden ze zpětnovazebných mechanismů k zabránění nekontrolovaného srážení krve a tím k udržení koagulační rovnováhy. (*Penka 2011*)

Patří sem hlavně deficity antitrombinu III, proteinu C a S a rezistence na aktivovaný protein C.

Obr. 3: Působení přirozených inhibitorů v koagulační kaskádě (převzato z Penka et al 2011)



(APC- aktivovaný protein C, AT-antitrombin, C1INH – C1 inhibitor, HMWK – vysokomolekulární kininogen, PC – protein, Pak – prekalikrein, PL – fosfolipidy, PS – protein S, TF – tkáňový faktor, TFPI – inhibitor zevní cesty tkáňového faktoru, TM – trombomodulin)

1.2.2.1 Deficit antitrombinu III

Antitrombin je protein akutní fáze, jeho poločas v plasmě se za patologických stavů výrazně zkracuje z běžných 45-60 hodin i na méně než tři. Antitrombin je přítomný i extravaskulárně a s plasmatickým je v rovnováze. (Penka 2011)

Antitrombin III inhibuje koagulační proces tím, že vyvazuje trombin a jiné plasmatické proteázy, jako jsou aktivované faktory IXa, Xa, XIa, XIIa, za vzniku ireverzibilního komplexu. (Devraj-Kizuk 1988)

Na aktivní místo antitrombinu III se naváže heparin a urychlí vznik těchto komplexů. Heparin katalyzuje reakci antitrombin – protéza, aniž by sám byl spotřebován. Jakmile se vytvoří komplex antitrombin – protéza, heparin se uvolňuje a váže se s dalším antitrombinem. *(Hořejš 2003)*

Nedostatek antitrombinu byl poprvé popsán u nemocného se sklonem k trombóze, popsán Egebergem poprvé roku 1965. Výskyt je 0,2-0,5:1000 obyvatel. *(Buliková 2009)* Dědí se autozomálně dominantně. *(Kacarovský 2004)* Homozygotní postižení bylo popsáno pouze u defektů s nedostatečnou vazbou na heparin, u ostatních se neslučuje se životem. Klinicky se tento defekt projevuje trombózami hlubokých žil hlavně končetin a plicní embolií. První projevy bývají v období puberty, obvykle bez zjevné příčiny. Už žen se s prvními projevy setkáváme často v těhotenství a šestinedělí. Asi 65 % nositelů defektu antitrombinu má první projevy trombózy ve věku mezi 10-35 lety. *(Buliková 2009)*

1.2.2.2 Deficit proteinu C

Systém proteinu C je přirozená antikoagulační cesta, s cílem štěpit faktory Va a VIIIa a tím regulovat tvorbu sraženin. Systém tvoří protein C, protein S, trombomodulin, inhibitor aktivovaného proteinu C a receptor pro protein C na endotelu. *(Penka 2011)*

Dědičný deficit proteinu C spojený s žilním tromboembolismem byl poprvé popsán Griffinem v roce 1981. *(Griffin 1981)*

Koncentrace je stejná u mužů i žen a mírně stoupá s věkem.

Nedostatek proteinu C zvyšuje riziko trombózy asi 8-10 krát. Klinicky se může projevit již v dětství; ať žilní trombózou hlavně dolních končetin, tak mozkovými příhodami. *(Buliková 2009)* Dědičný deficit proteinu C se v populaci vyskytuje asi u 0,2-0,4 % osob a je zjištělný u 3 % nemocných se žilní trombózou. *(Kvasnička 2003)*

Byly publikovány i ojedinělé případy homozygotní formy této mutace. U takto postižených nemocných však dojde k vážné trombóze a nebo k purpura fulminans těsně po narození či v průběhu prvního měsíce života. *(Urbánková 2002)*

1.2.2.3 Deficit proteinu S

Deficit proteinu S byl poprvé publikován Compem v roce 1984. *(Comp 1984)* Defekt je spojený se snížením koncentrace volného proteinu S v plasmě. *(Urbánková 2002)*

Nalézáme ho asi u 1-5% nemocných se žilní trombózou. *(Kvasnička 2003)* Heterozygot s deficitem proteinu S má zhruba 3 krát vyšší tendenci k žilní trombotizaci než jedinci s normální hladinou proteinu S. *(Van Cott 2004)* Homozygotní forma je velmi vzácná. *(Urbánková 2002)* Literatura z roku 2011 již uvádí, že riziko vzniku hluboké žilní trombóze, vzhledem k patologickému nálezu u proteinu S je 5 krát. *(Penka 2011)*

Zvýšená hladina proteinu C a S obvykle nezpůsobuje klinické potíže. Normální aktivita i koncentrace proteinu C i S obvykle značí přiměřenou regulaci. Nízká hladina proteinu C a S může vést k nadměrnému srážení. *(Penka 2011)*

1.2.2.4 Rezistence na aktivovaný protein C (APS rezistence)

Mutace genu pro faktor V, který je spojen s laboratorním fenotypem APC rezistence byl poprvé publikován v roce 1993 Dahlbäckem *(Dahlbäck 1993)* Později bylo prokázáno, že samotný defekt způsobuje záměna guanosinu (G) za adenosin (A) v pozici 1691 genu pro faktor V. *(Urbánková 2002)*

Jelikož tento genotypický nálezn je u většiny jedinců zapříčiněn právě bodovou mutací FV, nazýváme ho FV Leiden. V dnešní době je popsána řada dalších mutací, které mohou zapříčít APC-R, avšak jejich výskyt je však sporadický. *(Bulíková 2009)*

U nemocných s první epizodou žilní trombózy je možné faktor V Leiden prokázat u 20 % pacientů. U nemocných s rekurentní hlubokou žilní trombózou se prokázala incidence kolem 52%. (*Bertina 1994*)

Prevalence této dominantně dědičné mutace faktoru V je v Evropě a Severní Americe u bělochů 3-15 % ve zdravé populaci, v ostatních částech světa se vyskytuje spíše výjimečně. Její přítomnost zvyšuje riziko TEN u heterozygotů 5-10 krát, u homozygotů 50-100 krát, navíc zvyšuje riziko retrombózy. (*Buliková 2009*)

1.2.3 Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom je vzácné systémové autoimunitní onemocnění, charakterizované opakovanými tepennými a žilními trombózami, recidivujícími spontánními potraty, a trombocytopenií. (*Maličková, Fučíková 2001*) Název antifosfolipidový syndrom byl představen poprvé v roce 1987 Harrisem. (*Harris 1987*)

K laboratorním kritériím patří opakovaná přítomnost antifosfolipidových protilátek. Hodnotíme tedy, pomocí koagulačních testů, přítomnost lupus antikoagulans (LA). (*Fojtík 2006*)

Riziko vzniku první tromboembolické příhody je 10 krát vyšší. (*Beran 2006*)

Antifosfolipidový syndrom patří k trombofilním stavům s vysokým rizikem recidivy trombotické příhody. (*Hirmerová 2010*)

1.2.4 Získané hyperkoagulační stavy

Získané hyperkoagulační stavy se objeví v souvislosti s jiným onemocněním (především jaterní poruchy, nádorová onemocnění apod).

Na rozdíl od vrozených krvácivých a nebo trombotických stavů u získaných poruch krevního srážení vznikají obvykle mnohočetné odchylky, postihující obvykle více systém hemostázy tedy i antikoagulační faktory, systém primární hemostázy či fibrinolýzy. Klinická manifestace pak vzniká dalším vychýlením nově nastolené „rovnováhy“ novým podnětem (např. operačním výkonem, virózou apod.). (Penka 2001)

Velmi často nalézáme v rodinách s vysokým výskytem TEN kombinace jak vrozených, tak získaných faktorů. (Buliková 2009)

Mezi obecné získané rizikové faktory trombózy patří věk nad 45 let, operace (především velké a ortopedické), obezita, poranění, polytraumata, imobilizace, nádorové onemocnění, TEN v anamnéze, varixy, hormonální léčba, hormonální antikoncepce, těhotenství a šestinedělí. (Buliková 2009)

Chorobných stavů, které mohou být příčinou získané trombofilie je celá řada:

- Autoimunitní choroby-SLE, ulcerózní kolitida, Behcetova choroba
- Endokrinní choroby-Cushingův syndrom, diabetes mellitus
- Hematologické malignity – myeloproliferativní syndrom
- Abnormality koagulace a fibrinolýzy – DIC, nefrotický syndrom, těhotenství/šestinedělí
- Abnormality cévní stěny a reologie – koronární choroba, hyperviskozita
- Léčebné intervence – orální kontraceptiva, warfarin
- Jaterní onemocnění

Obecně mohou být získané defekty z důvodů:

- a)snížené syntézy – jaterní onemocnění
- b)zvýšené spotřeby – DIC, TEN, operace, velká poranění, septický šok
- c)zvýšené ztráty - ascites
- d)z jiné příčiny-těhotenství, hormonální antikoncepce

(Buliková 2009)

1.2.1.1 Věk

Riziko trombózy významně stoupá s věkem. U osob do 40 let se předpokládá incidence žilní tromboembolie 1 na 10 000, u lidí nad 75 let se vyskytuje s četností 1 na 100 osob. Není zcela jasné co nejvíce způsobuje závislost žilní trombózy na věku. Nejpravděpodobněji jde o kombinaci snížení mobility, poklesu svalového napětí, zvýšení morbidity a změn stěny cévní. (*Malý et al. 2006*)

1.2.4.2 Těhotenství a šestinedělí

TEN patří k nemocem, které se velkou měrou podílejí na mateřské morbiditě a mortalitě během těhotenství. (*Binder 2004*) Vyskytuje se asi u 1 z 1 500 těhotenství. (*Urbánková 2002*) Obecně se uznává, že riziko TEN v těhotenství je až 6 krát vyšší než u netěhotných žen a stoupá s věkem. V 55-75 % k hlubokým žilním trombozám dochází před porodem a většina autorů přijímá názor, že incidence je zhruba stejná ve všech třech trimestrech. Riziko výskytu trombóz se zvyšuje i v období šestinedělí a to dokonce víc než při porodu (0,82 versus 0,23). (*Binder 2004*)

Na vzniku TEN v těhotenství se podílí hemodynamické, prokoagulační a hormonální těhotenské změny. (*Binder 2004*) Ty zahrnují vzestup srážecích faktorů (I, II, VII, VIII, IX a XII) a pokles hladin proteinu C a inhibitorů fibrinolýzy. Tyto fyziologické změny jsou důležité k minimalizaci ztrát krve při porodu, ale zároveň znamenají zvýšení rizika tromboembolismu během těhotenství a v poporodním období. (*Urbánková 2002*)

Přítomnost kterékoliv dědičné trombofilní mutace zvyšuje riziko TEN několikanásobně. (*Binder et al. 2004*) Nejčastější se vyskytuje Leidenská mutace. (*Urbánková 2002*)

Závažným rizikovým faktorem je výskyt TEN v předešlém těhotenství. Retrospektivní studie prokázaly, že u 7,5-15 % žen s anamnézou TEN v minulém těhotenství dojde k trombóze i během následující gravidity. (*Binder et al. 2004*)

Z hlediska lokalizace, pro hluboké žilní trombózy během těhotenství, bývá typické, že predilekčním místem postižení je levá dolní končetina (90 %). (*Binder et al. 2004*)

U nosiček hyperkoagulačních poruch se setkáváme ve vyšší míře s časnými těhotenskými ztrátami, odumřením plodu in utero, růstovou retardací plodu a pozdních těhotenských komplikací (preeklampsie). (*Binder et al. 2004*)

1.2.4.3 Hormonální antikoncepce (HAK)

Hormonální antikoncepce byla zavedena do rutinní praxe v 60. letech minulého století. První antikoncepční pilulky; tzv. první generace, obsahovaly velké množství hormonálních látek. Dnešní dostupné pilulky již patří do třetí generace a obsahují o zhruba polovinu méně hormonálních látek. (*Binder et al. 2004*)

Poprvé byla souvislost perorální antikoncepce a rizika vzniku trombózy prokázána Vandembrouckem v roce 1994. (*Vandembroucke et al. 1994*) Ženské nositelky leidské mutace, které zároveň užívají perorální antikoncepci, mají 34 krát vyšší riziko vzniku hluboké žilní trombózy ve srovnání s ženami bez mutace a neužívajícími hormonální antikoncepci. (*Urbánková et al. 2002*)

Nepotvrdilo se, že riziko zvyšuje délka užívání HAK. (*Binder et al. 2004*)

Studie Bloemenkamp et al. z roku 2010 ukazuje, že riziko žilní trombózy bývá nejvyšší během počátečního užívání perorální hormonální antikoncepce. Vysoké riziko je tedy v prvních 6 měsících a prvního roku užívání. (*Bloemenkamp et al. 2000*)

Riziko narůstalo s věkem uživatelky a ostatními rizikovými faktory, jako jsou kouření a obezita. Zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolie bylo dáno do souvislosti s dávkou estrogeneru a použitými gestageny. (*Binder et al. 2004*)

1.2.4.4 Pooperační stavy a imobilizace

TEN je významnou komplikací pooperačních stavů, zejména po operacích v dutině

břišní, po operacích pro maligní nádory a především po velkých kostních operacích (totální endoprotéza kyčelního a kolenního kloubu).

K snížení rizika TEN v pooperačním období se podává miniheparinizace. K zabránění a snížení rizika vzniku TEN se používají elastické bandáže dolních končetin a je nutná včasná mobilizace. *(Slezáková et al. 2007)*

1.2.4.5 Nádorové choroby

Nepoznaná malignita je závažným rizikovým faktorem pro vznik TEN. Při pitvě nemocných s prokázanými nádorovými chorobami se nachází až v 50% žilní či méně často arteriální tromboembolie. Nejčastější formou maligního nádoru provázeného úmrtím na plicní embolii je rakovina plic. Důvodem proč jsou nádorová onemocnění velkým rizikem pro vznik žilní trombózy je zvýšená koncentrace koagulačních faktorů, snížená fibrinolýza, častější imobilizace, prodělané operace, chemoterapie a hormonální terapie a centrální žilní katétry. *(Malý et al. 2006)*

1.2.4.6 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

DIC je chorobný stav, který vzniká narušením hemostatické rovnováhy v cirkulaci. Zvýšená tvorba trombinu vede k přeměně fibrinogenu na fibrin a k tvorbě mnohočetných trombů v mikrocirkulaci se současně zvýšenou spotřebou destiček, některých plasmatických koagulačních faktorů a se sekundární aktivací fibrinolýzy.

Jedná se vždy o získaný syndrom, který doprovází jinou chorobou. Klinicky může být němý, ale většinou se setkáváme s těžkými krvácivými nebo trombotickými projevy, často s oběma současně.

DIC vede k pestrému obrazu mnohoorgánového poškození, a to především v době prvotní fáze syndromu charakterizované nadměrným srážením krve. *(Penka 2001)*

2.Cíl práce a hypotézy

2.1 Cíl práce

Cílem této práce je populační studie výskytu hyperkoagulačních stavů na vzorku zdravé populace studentek středních a vysokých škol. Porovnání dat získaných z dotazníku s literárními daty. Sledování frekvence rizikových faktorů trombosy na daném vzorku, možnosti předcházení kumulace rizikových faktorů. Dalším cílem je zjištění frekvence hyperkoagulačních stavů na vzorku pacientů, prováděno na oddělení klinické hematologie v nemocnici České Budějovice.

2.2 Hypotézy

Hypotézou této práce bylo zjistit frekvenci anamnesticky zjistitelných rizikových faktorů trombosy ve zkoumané populaci.

Zjistit provyšetřenost zkoumané populace na rizikové faktory trombosy.

Zmapovat postupy aplikované před expozicí rizikovým faktorům TEN.

3. Materiál a metody

3.1 Vyšetřování pacientů

V období leden až prosinec roku 2011 bylo na oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice vyšetřeno celkem 573 pacientů na hyperkoagulační parametry.

Konkrétně šlo o vyšetření APC rezistence, lupus antikoagulans, funkční hladiny proteinu C a proteinu S.

Pacienti jsou vyšetřováni na základě podezření lékaře vzhledem k určitým kritériím. Mezi ně patří objevení žilní trombózy před 45 rokem života, opakované žilní trombózy, neobvyklé lokalizace trombóz, jasná genetická zátěž a u žen spontánní potraty.

Pokud se objeví záchyt některého dědičně podmíněného defektu, vyšetřují se nejbližší rodinní příslušníci.

3.2 Příprava vzorku

Než jsou provedena vyšetření na zjištění poruch srážení krve vedoucích k hyperkoagulačním stavům, jsou vyšetřeny základní koagulační testy.

V případě vyšetření funkčních hladin proteinu C, proteinu S a vyšetření APC rezistence jsou prvně vyšetřeny testy: protrombinový (Quickův) čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT), stanovení hladiny fibrinogenu a stanovení funkční hladiny antitrombinu III.

Krev se odebírá do vakuových monovet ve kterých je obsažen 3,8% citrát sodný jakožto antikoagulační činidlo. Toto činidlo váže vápenaté ionty, čímž se zabrání nechtěné koagulaci. Po náběru krve do zkumavky je citrát sodný desetkrát zředěn, jeho konečná koncentrace činí 9:1.

Zhruba do dvou hodin od odběru musí být krev zcentrifugována. Centrifugace se provádí dvěma způsoby v závislosti na prováděném vyšetření. Pro vyšetření funkční hladiny proteinu C, proteinu S a rezistence na aktivovaný protein C se krev centrifuguje 10 minut při 4000 otáčkách za minutu. Tím se oddělí plasma od erytrocytů. Plasma se odebere do jiné zkumavky a je opět centrifugována 10 minut při 4000 otáčkách za minutu. Vznikne nám supernatant, který je uzpůsoben k měření. Vzhledem k malé četnosti vyšetření se supernatant popíše jménem, příjmením, rodným číslem, číslem pacienta a uchovává se při -40°C . Takto zmrazený supernatant vydrží 14 dní. Stabilně se vyšetření provádí 1 krát týdně.

Druhá zkumavka je určená k vyšetření základních koagulačních testů (PT, aPTT), funkční hladiny antitrombinu III a k vyšetření přítomnosti antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulans - LA) se ještě odstředí 2 minuty při 3200 otáčkách/min. Toto vyšetření se provádí v den odběru a výsledky se zavedou do laboratorního informačního systému.

3.3 Přístrojové vybavení

Na oddělení klinické hematologie nemocnice České Budějovice se používá chlazená centrifuga Jouan CR 3i.

Pevné částice rozptýlené v kapalině lze oddělit pomocí relativní odstředivé síly působící na vzorek. Odstředivá síla se zvyšuje s druhou mocninou počtu otáček za minutu a se vzdáleností vzorku od osy otáčení. Lze nastavit rychlost, stupeň zrychlení a zpomalení, délku procesu a teplotu. Nesmíme zapomenout, že před použitím centrifugy musí být rotor vyvážený.

Jako hemokoagulační analyzátor se na oddělení používá automatický mechanický koagulometr Stago STA-R Evolution. Tento stroj je důležitou součástí laboratorního vybavení při in vitro diagnostice možných poruch hemostázy. Přístroj rychle testuje velké množství vzorků plazem pomocí koagulačních, chromogenních a imunologických metod. Ke vzorku plazmy inkubovaného předepsanou dobu je přidána reagensie. Jestliže je součástí reagensie substrát, dochází během reakce k jeho štěpení a barevná změna se projeví ve změně absorbance (chromogenní metoda). V případě, že jsou součástí reagensie protilátky, vzniká při reakci antigenu s protilátkou produkt, která změní intenzitu světla (imunologická metoda). Do stroje se vzorky vkládají ve stojáncích, v oblasti levého boku analyzátoru směrem ke čtečce čárových kódů. Po načtení kódu je stojánek posouván k místu aspirace. Aspiruje plazmu ze zkumavek do předem připravených kyvet. Poté je vozíček automaticky posunut do měřicí pozice a kyveta je z vozíčku přemístěna pomocí podavače do inkubační zóny, kde je vzorek předeříván. Po uplynutí inkubační doby je kyveta přenesena do měřicí zóny.

Stav reagensii se pravidelně kontroluje. Nové lahvičky se načítají pomocí čtečky čárových kódů reagensií.

Obr. 1 : *automatický mechanický koagulometr Stago STA-R Evolution (fotografie moje)*



Obr. 2: Pohled na vnitřek mechanického koagulometru Stago STA-R Evolution (fotografie moje)



Na fotografii vidíme stojánky s plazmou pacientů, posuvné raménko a reagentie. Stroj ví kde je jaká reagentie, dle načtení čárového kódu na lahvičce reagentie a jeho načtení do počítače

3.4 Metodika

3.4.1 Stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C (APC-R)

Aktivovaný faktor V (Faktor Va) se štěpí aktivovaným proteinem C. Gen pro syntézu faktoru V obsahuje arginin v poloze 506 odpovídající štěpícímu místu. Faktor V s mutací Leiden má v této poloze arginin nahrazen glutaminem. Změněný faktor V lze normálně aktivovat, ale inaktivace aktivovaným proteinem C je mnohem obtížnější než u normálního faktoru Va. Výsledkem této rezistence je zvýšená hladina trombinu v krvi a zvýšené riziko TEN.

Stanovení rezistence aktivovaného proteinu C (APC-R) testem Staclot APC-R je založeno na prodlouženém koagulačním čase testované plazmy v přítomnosti aktivovaného proteinu C a vápníkových iontů. Navíc ke zředěné testované plazmě přidána faktor V deficitní plasma obohacená o fosfolipidy a jed hada *Crotalus viridis helleri*. Hadí jed působí jako aktivátor faktoru V, spouští koagulační kaskádu a eliminuje vliv koagulačních faktorů působících před faktorem X.

Na vyšetření potřebujeme plnou krev ředěnou 9:1 pufrovaným 3,8% citrátem sodným. Pro vlastní měření použijeme plazmu.

Před samotným vyšetřením nejprve provedeme kontrolu správnosti měření. Použijeme kontrolní plazmu pozitivní a negativní. Potom připravený vzorek vložíme do hemokoagulačního analyzátoru kde vlastní měření probíhá podle příslušného pipetovacího protokolu. Výsledek je poté vidět v laboratorním informačním systému.

Nízká hladina faktoru V v plazmě (< 50%), stejně jako inhibitory trombinu (hirudin, argatroban atd.) může vést k falešně negativnímu výsledku. Naopak aprotinin vede k falešně pozitivnímu výsledku. Výsledky jsou udávány v sekundách.

Výsledek < 110 s je pozitivní výsledek a buněčný sediment daného pacienta se posílá na genetické vyšetření Leidenské mutace. Rezistence k aktivovanému proteinu C je z 95% způsobena faktorem V Leiden. V takovém případě je nutné mutaci faktoru V Leiden potvrdit genetickými testy.

3.4.2 Stanovení funkční aktivity proteinu S

Protein S neboli vitamin K- dependentní plasmatický protein, který je důležitou součástí procesu inhibice koagulace. Syntéza proteinu S probíhá v játrech, v cévním endotelu a megakaryocytech.

Protein S je kofaktorem aktivovaného proteinu C. Dohromady vytvářejí komplex, který se v přítomnosti vápníku váže k fosfolipidovému povrchu a degraduje faktory Va a VIIIa.

V normální plazmě se protein S vyskytuje ve formě volné nebo vázané v komplexu s C4b-BP. Pouze volný protein S bývá funkčně aktivní a může se vázat na protein C.

STA-Staclot Protein S je koagulační test, který stanovuje hladinu funkčního proteinu S v plazmě. Systém je obohacen o aktivovaný faktor V. Va se proteolyticky štěpí aktivovaným proteinem C. Protein S působí jako kofaktor a urychluje reakci. Koagulační čas vzrůstá úměrně s aktivitou proteinu S ve vzorku.

K měření je potřeba plasma získaná z pacientova vzorku plné krve ředěný 9:1 pufovaným 3,8% citrátem sodným.

Výsledky jsou udávány v % a vyjadřují aktivitu. Referenční rozmezí je 70-130 %. Snížená aktivita proteinu S nemusí být důsledkem nízké koncentrace, ale může být způsobena abnormální funkcí.

Vzhledem k tomu, že se prvně plazmy zamrazují, kvůli uchování, může výjimečně být hladina proteinu S snížena a to následkem nedostatečného odstranění leukocytů a trombocytů při separaci plazmy. Dále může výsledek ovlivnit vyšší hladina heparinu.

Získanými příčinami snížení hodnoty proteinu S mohou být jaterní onemocnění a nefrotický syndrom, deficit vitamínu K, antikoagulační terapie, autoprotilátky proti proteinu S. Dále pozorujeme pokles proteinu S v těhotenství a při užívání hormonální antikoncepce. Při nálezů snížené hladiny proteinu S při užívání hormonální antikoncepce se musí vyšetření zopakovat po vysazení hormonální léčby, aby se nestanovila chybně diagnóza vrozeného deficitu proteinu S.

3.4.3 Stanovení funkční aktivity proteinu C

Protein C neboli vitamín K dependentní koagulační inhibitor, který reguluje aktivitu FV a FVIII. Protein C spolu s proteinem S, trombomodulinem, endotelem a fibrinolýzou tvoří přirozený antikoagulační systém.

Jeho cílem je štěpení aktivovaných kofaktorů V a VIII. Tento systém kontroluje tvorbu koagula a brání uzávěru zdravých cév.

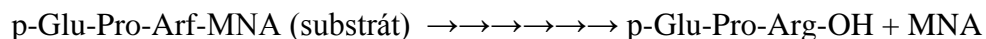
Není-li dostatečné množství proteinu C nebo proteinu S nebo není-li systém normálně funkční, tvoří se trombin nekontrolovatelně dál. Může dojít k nadměrnému srážení a to může blokovat tok krve v cévách (TEN).

Vrozený heterozygotní deficit vede k vysoké na věku závislé incidenci žilní trombózy.

Homozygotní deficit je spojen s velmi těžkými trombotickými projevy, které se projeví u novorozenců. Získaný deficit může souviset s deficitem vitamínu K při např. orální antikoagulační léčbě. Při nedostatku vitamínu K mají sníženou hladinu také další vitamín K dependentní koagulační faktory.

Protein C ve vzorku pacienta je aktivován specifickým hadím jedem (-PC-aktivátorem). Aktivovaný protein C je potom měřen pomocí změny absorbance při vlnové délce 405 nm. Mezi oběma veličinami se projeví přímá závislost.

Protein C (a)



Test se provádí v hemokoagulačním analyzátoru z plazmy pacienta. Výsledky jsou udávány v procentech a vyjadřují aktivitu. Referenční rozmezí je 70-130 %. U pacientů léčených aprotininem může být aktivita proteinu C falešně nízká.

Zvýšená hladina proteinu C a S obvykle nezpůsobuje klinické potíže. Normální aktivita i koncentrace proteinu C i S obvykle značí přiměřenou regulaci. Nízká hladina proteinu C a S může vést k nadměrnému srážení. Dysfunkční protein (normální hladina proteinu, ale nesprávná funkčnost) nedostatečně řídí koagulační proces.

Obě situace mohou vést ke zvýšenému riziku tvorby koagula, které zablokuje průtok krve v cévách (tj. TEN).

Snížená koncentrace proteinu C a S se může objevit v důsledku deficitu vitamínu K, jaterního onemocnění, těžkých infekcích, ledvinového onemocnění, DIC, HIV, během těhotenství, ihned po trombotické příhodě a při antikoagulační léčbě warfarinem. Tyto podmínky odrážejí sníženou produkci nebo zvýšenou spotřebu proteinu C a nebo S.

U pacientů s prodělanou hlubokou žilní trombózou se vyskytuje přibližně ve 4 %

3.4.4 Lupus Antikoagulans

K laboratorní diagnostice lupus antikoagulans se využívá schopnosti antifosfolipidových protilátek *in vitro* prodlužovat koagulační testy závislé na fosfolipidech. Citlivost použitých reagensů umožňuje vyložit prodloužení aPTT přítomností antifosfolipidových protilátek, které se u lupus antikoagulans vyskytují. Vyšetřovaná plazma se inkubuje 3 minuty s reagensí PTT-LA, poté se přidá 0,025 M CaCl_2 a je měřen čas potřebný k vytvoření fibrinových vláken. Fyziologické hodnoty jsou 24-45 s.

3.4.5 Kvantitativní stanovení faktoru VIII

Faktor VIII je plasmatický glykoprotein. V krevním řečišti cirkuluje v komplexu s von Willebrandovým faktorem. Faktor hraje důležitou roli v plasmatické kaskádě – aktivuje ho trombin a faktor Va. Zvyšuje aktivaci faktoru X na Xa faktorem IXa za přítomnosti fosfolipidů. Deficit faktoru VIII způsobuje chorobu hemofilie A.

Principem metody je měření času srážení (aPTT) za situace, kdy ostatní faktory s výjimkou faktoru VIII jsou doplněny deficitní plazmou.

Vyšetření se provádí z plazmy získané z pacientovi plné krve ředěný 9:1 pufovaným 3,8% citrátem sodným.

Výsledky jsou udávány v procentech a vyjadřují množství Referenční rozmezí je 80-250%. Detekce hladin faktoru VIII je výrazně ovlivněna přítomností antikoagulačních léků, hlavně heparinu.

Při pozitivním výsledku se vzorek odesílá na genetické pracoviště k dalšímu vyšetření.

U pacientů s hlubokou žilní trombózou je tato mutace přítomna přibližně ve 20 %, v selektované populaci, např. věkem pod 50 let, až ve 40 %.

3.3. Dotazník

Cílem dotazníků bylo zjištění pravé míry informovanosti žen o rizikových faktorech hormonální antikoncepce a rizikové faktory trombózy.

Dotazníky jsem rozdala mezi 100 potenciálně zdravých žen z různých skupin. Zdravotníky i nezdravotníky, ať studující nebo pracující.

Dotazník je vložený v příloze č.1

4. Výsledky

4.1 Moje laboratorní činnost

Svoji laboratorní činnost jsem měla na oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice. Během měsíce února jsem provedla hyperkoagulační vyšetření. Celkem se za ten měsíc vyšetřilo 83 pacientů s podezřením na hyperkoagulační stav. Konkrétněji faktor VIII, lupus antikoagulans, funkční hladiny proteinu C a proteinu S.

Faktor VIII má referenční mez 60-100 %. Všech 17 lidí vyšetřených na faktor VIII mělo zvýšenou hladinu. Poté byly vzorky pacientů odeslány na další vyšetření, na genetickou laboratoř Nemocnice České Budějovice. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je tato odchylka přítomna přibližně ve 20 %, v selektované populaci, např. věkem pod 50 let, až ve 40 %.

Dále sem patří vyšetření na lupus antikoagulans. Fyziologické hodnoty jsou 24-45 s. Celkem bylo vyšetřeno 62 lidí a pouze 6 lidí mělo patologickou hodnotu nad 45 s. Z toho jeden měl významně vysokou hodnotu a to 70,5 s.

Vyšetřovaný protein C a protein S mají v obou případech referenční hodnotu 70-130 %. Patologická hodnota je pod 70%.

Protein C byl vyšetřen u 55 pacientů. U těch lidí byla hladina snížena. U jednoho významně, 28 %. Je možné, ale že jde o preanalytickou chybu a nebo o pacienta léčeného aprotininem, kde může být aktivita falešně nízká. Zvýšenou hodnotu proteinu C mělo 16 lidí. Zvýšená hodnota obvykle nezpůsobuje klinické potíže.

Protein S byl vyšetřen u 57 pacientů. 11 vyšetřovaných mělo sníženou hodnotu. Nejvíce snížena byla 35 %. Snížená aktivita proteinu S nemusí být důsledkem nízké koncentrace, ale může být způsobena abnormální funkcí. A u 10 pacientů byla hodnota zvýšena.

Pacient, který měl zvýšenou hodnotu F VIII, LA a PC byl pouze jeden. PS měl v hodnotě 79%. FVIII 190 %, LA 48,4 s a PC 67 %. U pacienta je tedy velké riziko vzniku trombóz nebo recidivity pokud již trombózu prodělal.

Je zde několik pacientů, kteří mají protein C se velmi nízké hodnotě a protein S zvýšený nebo naopak. Příkladem je klient, který má hodnotu proteinu C 28% a protein S > 130 %. Takovýchto pacientů bylo celkem 5.

4.2 Získaná data z laboratorního vyšetření hemokoagulace

V období leden až prosinec roku 2011 bylo na oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice vyšetřeno celkem 573 pacientů na hyperkoagulační parametry.

Pacienti jsou vyšetřováni na základě podezření lékaře vzhledem k určitým kritériím. Mezi ně patří objevení žilní trombózy před 45 rokem života, opakované žilní trombózy, neobvyklé lokalizace trombóz, jasná genetická zátěž a u žen spontánní potraty.

Pokud se objeví záchyt některého dědičně podmíněného defektu, vyšetřují se nejbližší rodinní příslušníci.

Práce je zaměřena hlavně na vyšetření APC rezistence, Lupus antikoagulans, funkční hladiny proteinu C a proteinu S.

Výsledná data jsem rozdělila dle pohlaví a věku a zkoumala četnost pozitivních výsledků u jednotlivých skupin.

Z celkového množství 573 pacientů bylo 245 negativních ve všem. Pozitivních v alespoň jednom parametru bylo 328. Z tohoto množství bylo 114 mužů a 214 žen.

Rezistence k aktivovanému proteinu C (ACP-R) se provádí z plazmy koagulační metodou. Referenční hodnota je >2,20. Hodnoty nižší než 2,20 jsou považovány za patologické. Z celkového počtu 573 lidí se hodnota pod 2,2 vyskytla u 138 lidí. Z toho 35 mužů a 103 žen. Procentuálně to odpovídá 24 % z celkového množství.

Protein S i protein C mají referenční hodnoty 70-130%. U proteinu C mělo zvýšenou hodnotu 28 % pacientů a sníženou hodnotu 1 % lidí. 71 % vyšetřovaných mělo fyziologické hodnoty. Riziko vzniku hluboké žilní trombózy je 8-10 krát vyšší u patologických hodnot proteinu C.

U proteinu S mělo zvýšenou hodnotu 16,2 pacientů a sníženou 15,4 pacientů. 68,4 % mělo fyziologické hodnoty. U proteinu S je riziko vzniku hluboké žilní trombózy 5 krát vyšší.

Tab. 1: Počty pacientů u vyšetření proteinu C a proteinu S

	Fyziologické hodnoty (70-130 %)	Hodnoty nad 130 %	Patologické hodnoty pod 70 %
Protein C	409	159	5
ŽENY	256	105	2
MUŽI	153	54	3
Protein S	392	93	88
ŽENY	254	33	76
MUŽI	138	60	12

Zde je zajímavé rozdělení výskytu u žen a mužů. U proteinu C je vyšší výskyt hodnot nad 130 % u žen a pod 70 u mužů. A u proteinu S je tomu naopak, hodnoty nad 130 % je u mužů a pod 70 % u žen.

Na lupus antikoagulans mělo pozitivní reakci 33 lidí. Výsledek se udává v sekundách, za fyziologické se považují hodnoty 24-45 s. Patologické hodnoty mělo 20 žen a 13 mužů. Riziko vzniku první tromboembolické příhody je 10 krát vyšší.

4.2.1 Množství kombinovaných defektů

Příčinou více defektů může být jednak koincidence dvou genetických defektů nebo jeden genetický defekt, který postihuje více faktorů současně.

Pouze jediná žena ve věku 63 let měla patologické hodnoty ve všech čtyřech hodnotách. A to APC na 1,78, LA 51,9 s, protein C > 130 % a protein S 49 %.

Jeden defekt se vyskytl u 249 jedinců. Dva u 70 a tři u 9 lidí.

U kombinace tří defektů, šlo v šesti případech o kombinaci LA, proteinu C a proteinu S.

Tab. 2: Četnost jednotlivých defektů u pouze jedné positivity

APC-R	91
AL	2
Protein C	110
Protein S	46

4.2.2 Věk

Věk vyšetřovaných se pohybuje od 14 let až po 82 let. Nejmín vyšetření je u žen od 69 let výš a u mužů od 72 let.

Je tu jasný zvyšující se výskyt četnost vyšetření u mužů; roste věkem. Žen bylo vyšetřeno o skoro polovinu víc než mužů. Nejvíce vyšetřených žen je ve věku 18-39 let. U žen je nejmladší vyšetřená ve věku 14 let a u mužů 15 let. Nejstarší žena 82 let a muž 80 let. Nejvyšší počet vyšetřených osob je ve věku 33 let a to celkem 17 žen a 2 muži. Nejpočetnější skupina je 35-39 let, celkem 73.

U mužů bývá záchyt hyperkoagulačního stavu častější až ve vyšším věku. Přisuzuju to k menším průvodním obtížím, příznakům a méně častým žádostem o vyšetření.

Ženy jsou často testovány u gynekologa, před nasazením hormonální antikoncepce, při těhotenství což i odpovídá nejvyšší četnosti vyšetření u žen, ve věku 18-39 let.

Tab. 3: Nejzajímavější vyšetřované věkové skupiny (celkový počet/patologický výsledky)

VĚK	ŽEN	MUŽŮ
82	2/0	0
75	0	2/0
73	1/1	4/3
69	2/2	6/6
59	7/5	4/1
50-55	25/11 (44 % pozit.)	33/19 (58 % pozit.)
30-35	60/38 (63% pozit.)	20/12 (60 % pozit.)
29-24	63	6

Ve věku 30-35 let připadá na ženy pozitivita v 76%. Ve věku 50-55 let je zas vyšší pozitivita u mužů a to celkem 63%.

4.3 Získaná data z dotazníků

Věk dotazovaných byl mezi 19-25 lety (viz. tabulka č.2.1). Ze sta žen bylo celkem 58 zdravotníků. Výrazem zdravotník mám na mysli studentky a absolventky středních zdravotnických škol, vyšších odborných škol zdravotnických, lékařské fakulty a vysokoškolských oborů na zdravotně sociálních fakultách.

Tabulka č.2.1 počet žen v jednotlivých věkových skupinách

VĚK	POČET TÁZANÝCH
19	13
20	18
21	22
22	20
23	14
24	6
25	7

Z žen, kterým jsem dotazník rozdala, tři ženy nikdy neužívali a ani neužívají hormonální antikoncepci. Žádná z těchto tří žen neprodělala trombózu a pouze u jedné se trombóza objevila v rodině.

Ze zbylého počtu 97 žen, které někdy užívali, nebo užívají hormonální antikoncepci bylo 62 informováno o možných rizicích antikoncepce.

Na ty jsem se ve svém dotazníku zaměřila. Zařadila jsem do svého dotazníku otázku na nežádoucí účinky hormonální antikoncepce. Úmyslně jsem neurčila, že je pouze jedna správná odpověď. Zcela správně odpovědělo 48 žen. Z toho 27 zdravotníků a 21 nezdravotníků. A dalších 39 žen taky sice označilo správnou odpověď, ale k tomu přidali další, již nesprávnou. Četnost jednotlivých odpovědí uvádím v *tabulce č.2.2*. Počet žen, které odpovídaly na tuto otázku, bylo 97. Zbylé tři ženy nikdy hormonální antikoncepci neužívali.

Tabulka č.2.2 četnost odpovědí u otázky na nežádoucí účinky hormonální antikoncepce(zvýrazněná správná odpověď)

RIZIKOVÝ FAKTOR	
a)vysoký krevní tlak	7
b)infarkt myokardu	15
c)Alzheimerova choroba	87

d) vysoká hladina cholesterolu	28
e) jaterní funkce nejsou v normě	7
f) rakovina prsu	17

Správnou odpovědí byla Alzheimerova choroba. Na tuto chorobu nemá užívání hormonální antikoncepce vliv. Jelikož jsem neurčila počet správných odpovědí, tak sice 90 % tázaných označilo správnou odpověď, ale z toho 45 % označilo i další odpověď, již nesprávnou. V této tabulce chci poukázat na to, že většina žen nečte příbalové letáky. V něm jsou všechny tyto příznaky, nemoci, související s užíváním hormonální antikoncepce, uvedeny.

V další části dotazníku jsem se zaměřila na to zda gynekolog zjišťoval anamnézu a zdravotní stav před nasazením hormonální antikoncepce. Pouze u 1/3 se tázal na to zda žena prodělala trombózu a na rodinnou anamnézu. U 2/3 se gynekolog zeptal zda žena kouří. (viz. tabulka č.2.3)

Tabulka č.2.3 Informoval se gynekolog:

Zda jsi prodělala trombózu?			
ANO	33	NE	64
Zda máš v rodinné anamnéze trombózu?			
ANO	38	NE	59
Zda kouříš?			
ANO	74	NE	23
Vyšetřil pohledem a pohmatem žíly na dolních končetinách?			
ANO	13	NE	84

Žádná z mnou dotázaných žen neprodělala trombózu, ale ¼ má pozitivní rodinnou anamnézu. (viz. tabulka č.2.4)

Tabulka č.2.4 Anamnéza tázaných žen

Prodělal někdo v rodině trombózu?	
ANO	25
Rodiče,sourozenci	8
Užší okruh rodiny	11
Vzdálenější příbuzní	7
NE	75

V poslední části jsme se věnovali rizikovým faktorům a jejich znalost. Vybrala jsem šest veřejně známých rizikových faktorů a k nim přidala dva, které rizikovým faktorem nejsou. Opět jsem neudala kolik je správných odpovědí. Pouze 31 žen odpovědělo správně a z toho jich 27 patří do skupiny zdravotníků. (viz. tabulka č. 2.5)

Tabulka č.2.5 Informovanost žen o rizikových faktorech. Množství odpovědí u jednotlivých faktorů, Tučně označené správně odpovědi

Rizikové faktory	Označeno jako správně	Označeno jako nesprávně
Operace	90	9
Těhotenství	84	17
Žaludeční vředy	15	85
Upoutání na lůžko	86	15
Sádrová fixace	89	11
Polytraumata	56	42
Hormonální antikoncepce	94	7
Otřes mozku	17	83

Víc jak polovina žen byla někdy vystavena některému riziku vzniku trombózy. Zaměřila jsem se hlavně na operace, těhotenství, potraty a sádrové fixace. (viz. tabulka č.2.6) Na otázky ohledně informovanosti rizikových faktorů a rodinné anamnézy bylo tážáno pouze 14 žen. (viz tabulka č. 2.7)

Tabulka č.2.6 Četnost výskytu rizikových faktorů (operace, těhotenství, potraty)

Byla u tebe operace?			
ANO	26	NE	74
Těhotenství, potrat			
ANO	9	NE	91
Sádrová fixace			
ANO	46	NE	54

Tabulka č.2.7 Otázky před operací, sádrovou fixací, při těhotenství

Byla jsi tázaná na rizikové faktory trombózy?			
ANO	12	NE	48
Prováděly ti laboratorní vyšetření na rizika trombózy?			
ANO	8	NE	52
Zajímal se před operací, zdravotnický personál, zda máš v rodinné anamnéze trombózu?			
ANO	14	NE	46

Typu prodělaných operací bylo velké množství, ale ortopedická, tedy ta nejvíc zatěžující v oblasti vzniku TEN, se vyskytla pouze u dvou žen.

Podařilo se mi zachytit ženu, které opakovaně prodělala potrat. Hormonální antikoncepci užívá a gynekolog se na možnost výskytu trombózy v rodině neptal.

4.3.1 Závěr

Informovanost žen o rizikových faktorech hormonální antikoncepce je poměrně malá. Dle odpovědí v mém dotazníku vyplývá, že gynekologové se moc neinformují o anamnéze ženy, než ženě předepíší hormonální antikoncepci.

Rozdělení žen na zdravotníky a nezdravotníky bylo úmyslné; vzhledem k větší vzdělanosti zdravotníku o tomto tématu. Projevilo se to zdatně u otázky rizikových faktorů pro vznik trombózy. Pouze 31 žen odpovědělo správně, ale z toho bylo 27 zdravotníků.

Potenciálně ohrožených žen se mi podařilo zachytit celkem 7. Mají v rodinné anamnéze trombózu, přesněji u rodičů, užívají hormonální antikoncepci. Dvou žen se gynekolog na rodinnou anamnézu nezeptal. Pěti ano, vyšetřil je i pohmatem a dle dotazníku je informoval o nežádoucích účincích hormonální antikoncepce. Ale pouze tři správně odpověděli na mojí kontrolní otázku o rizikovosti hormonální antikoncepce.

5. Diskuze

Výsledky pro moji bakalářskou práci byly zhotoveny z výsledků prováděných na oddělení klinické hematologie nemocnice České Budějovice. Moje laboratorní činnost byla provedena na stejném oddělení.

Další data jsem získala rozdáním sta dotazníků mezi potenciálně zdravé ženy ve věku 19-25 lety. Ve svém dotazníku jsem se snažila zjistit informovat a frekvenci zjistitelných faktorů trombózy u žen. Ze sta mnou dotázaných žen byly 2/3 informovány o rizicích antikoncepce. Myslím, že je to velmi dobrý výsledek. Ale na druhou stranu pouze u 1/3 žen se gynekolog zajímal o rodinnou anamnézu. Statisticky by vycházelo, že se gynekolog tázal na trombózu v rodinně ve 33 případech a u 25 je tato anamnéza pozitivní, ale v reálném světle bylo na otázku trombózy v rodinně pozitivních 14 žen, které byli tázány gynekologem. Hormonální antikoncepce má vliv na vznik trombózy u žen, poprvé byla souvislost perorální antikoncepce a rizika vzniku trombózy prokázána Vandembrouckem v roce 1994. (*Vandembroucke et al. 1994*) Z mnou dotázaných žen, které mají pozitivní rodinnou anamnézu, všechny užívají nebo užívaly hormonální antikoncepci. Díky hormonální antikoncepci je riziko vzniku první tromboembolické příhody 2-5 krát vyšší než u žen, které HA neuvžívají. (*Beran 2006*)

Z mnou dotázaných žen byla více jak polovina někdy vystavena riziku vzniku trombózy. Na operacích, i opakovaných, bylo celkem 26 žen. Těhotenství nebo potrat prodělalo 9 žen a sádrouvou fixaci zažilo 46 žen. Hormonální antikoncepci užívá nebo někdy užívalo 97 žen. Z těchto výsledků je zřejmé, že skoro každá druhá žena je potenciálně náchylná ke vzniku trombózy. A každá 4 žena má pozitivní rodinnou anamnézu tudíž riziko vzniku trombózy se zvyšuje. (*Penka 2001, Urbánková 2002*) Ale opravdu ohrožených žen se mi podařilo zachytit 7. Ty mají v rodinné anamnéze trombózu a užívají hormonální antikoncepce. Nejvíce ohroženou ženu mám s opakovanými potraty, užívající hormonální antikoncepci a pozitivní rodinnou anamnézu v trombóze.

V dotazníku jsem záměrně dala dvě otázky na vědomost žen o rizikových faktorech trombózy. Na otázku o nežádoucích účincích správně odpovědělo 48% dotázaných. Na druhou otázku o rizikových faktorech vzniku trombózy odpovědělo pouze 31% žen. A ještě s ohledem, že z těchto žen bylo 87 % zdravotníků. Z tohoto mého výzkumu vychází, že provyšetřenost žen ve zkoumané populaci je malá.

Celkem bylo na oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice vyšetřeno 573. Z tohoto počtu bylo 328 pozitivních. Což odpovídá 57%.

Z celkového množství je 114 mužů a 214 žen. Procentuální zastoupení žen v celkovém množství (65 %), souhlasí s ústním sdělením vedoucího práce.

Z celkového množství mělo výsledek u APC-rezistence patologický 138 lidí. Opět je převaha žen, celkem 103.

U proteinu C a S se objevil velice jasný a zajímavý trend. U proteinu C je vyšší výskyt patologických hodnot nad 130 % u žen a pod 70 u mužů. A u proteinu S je tomu naopak, patologické hodnoty nad 130 % je u mužů a pod 70 % u žen. Celkem Nenašla jsem žádnou literaturu, která by tento trend uváděla.

Z vyšetřovaných pacientů mělo celkem 28 % patologické hodnoty u proteinu C a z toho počtu 1 % hodnotu patologicky sníženou, která je vyšším rizikem než hodnota snížená. Riziko vzniku hluboké žilní trombózy je 8-10 krát vyšší u patologických hodnot proteinu C. (*Penka et al. 2009*) U pacientů s prodělanou hlubokou žilní trombózou se deficit proteinu C vyskytuje přibližně ve 4 %. (*Beran 2006*)

U proteinu S mělo patologicky zvýšenou hodnotu 16,2 % pacientů a sníženou 15,4 % pacientů. 68,4 % mělo fyziologické hodnoty. U proteinu S je riziko vzniku hluboké žilní trombózy 5 krát vyšší. (*Penka 2011*) Udává se, že roční riziko rekurence hluboké žilní trombózy u pacientů s deficitem proteinu S zpočátku dosahuje asi 15 %. (*Bates et al. 2004, Kyrle, Eichinger 2005*)

Poslední vyšetření, lupus antikoagulans, mělo pozitivní celkem 33 pacientů. Ze získaných rizikových faktorů je nejvýznamnější přítomnost antifosfolipidových protilátek. (*Penka 2011*) Riziko vzniku první tromboembolické příhody, díky LA je 10 krát vyšší. (*Beran 2006*)

U zkoumání vzniku více defektů u vyšetřovaných jedinců my vyšlo, že jeden defekt se vyskytl u 249 jedinců. Dva u 70 a tři u 9 lidí. Čím více defektů najednou, tím je vyšší riziko vzniku trombózy. (*Urbánková 2001*) Například samotná Leidenská mutace zvyšuje v heterozygotní formě riziko první hluboké žilní trombózy asi 5-8 násobně, ale v kombinaci s dalšími trombogenními stavy se riziko násobí. (*Beran 2006*)

Příčinou více defektů může být jednak koincidence dvou genetických defektů nebo jeden genetický defekt, který postihuje více faktorů současně. (*Penka 2011*)

Dále jsem se zaměřila na věkové zastoupení vyšetřovaných osob. Jelikož šlo o velkou škálu, od 14 až do 82 let, vymezila jsem ty nejzajímavější skupiny.

Nejmíň vyšetření je u žen od 69 let výš a u mužů od 72 let. Nejvyšší počet vyšetřených osob je ve věku 33 let.

Ve věku 30-35 let připadá na ženy pozitivita v 76%. Ve věku 50-55 let je zas vyšší pozitivita u mužů a to celkem 63%. U mužů tedy bývá záchyt hyperkoagulačního stavu častější až ve vyšším věku. Přisuzuji to k menším průvodním obtížím, příznakům než u žen a méně častým žádostem o vyšetření. Ženy jsou často testovány u gynekologa, před nasazením hormonální antikoncepce, při těhotenství což i odpovídá nejvyšší četnosti vyšetření u žen, ve věku 18-39 let.

U mužů bývá záchyt hyperkoagulačního stavu častější až ve vyšším věku. Přisuzuji to k menším průvodním obtížím, příznakům než u žen a méně častým žádostem o vyšetření. Ženy jsou často testovány u gynekologa, před nasazením hormonální antikoncepce, při těhotenství což i odpovídá nejvyšší četnosti vyšetření u žen, ve věku 18-39 let.

6. Závěr

Cílem této práce bylo zjistit výskyt hyperkoagulačních stavů hlavně u žen. Tento cíl se mi podařilo splnit. Z celkového množství 573 vyšetřených pacientů bylo 363 žen. Tedy 63 %. Přisuzuji to k větším průvodním obtížím, příznakům než u mužů a méně častým žádostem o vyšetření. Ženy jsou často testovány u gynekologa, před nasazením hormonální antikoncepce, při těhotenství což i odpovídá nejvyšší četnosti vyšetření u žen, ve věku 18-39 let.

Dalším cílem této práce bylo zjistit frekvenci anamnesticky zjistitelných rizikových faktorů trombosy ve zkoumané populaci. Tento cíl se mi podařilo zjistit díky dotazníkům, rozdaných mezi 100 žen ve věku 19-25 lety.

Zpracováním údajů z dotazníků o rodinné anamnéze, rizicích, které žena má ve své anamnéze, zda a o čem se gynekolog informoval před nasazením hormonální antikoncepce a v neposlední řadě taky jak je na tom dotázaná ohledně vědomostí o rizikových faktorech u hormonální antikoncepce a vzniku trombóz.

Z žen, kterým jsem dotazník rozdala, tři ženy nikdy neužívali a ani neužívají hormonální antikoncepci. Žádná z mnou dotázaných žen neprodělala trombózu, ale ¼ má pozitivní rodinnou anamnézu. Více jak polovina žen byla někdy vystavena některému riziku vzniku trombózy. Zaměřila jsem se hlavně na operace, těhotenství, potraty a sádrové fixace. Typu prodělaných operací bylo velké množství, ale ortopedická, tedy ta nejvíce zatěžující v oblasti vzniku TEN, byla pouze u dvou žen. Podařilo se mi zachytit ženu, které opakovaně prodělala potrat. Hormonální antikoncepci užívá a gynekolog se na možnost výskytu trombózy v rodině neptal.

Informovanost žen je poměrně nízká. Myslím, že je to z důvodu, že gynekologové neinformují tak jak by měli, ženy nečtou příbalový leták. Na němž všechny informace jsou. Například o vedlejších příznacích, kdy neužívat hormonální antikoncepci.

Myslím, že by tato práce mohla posloužit jako ukazatel k zamyšlení o výrobě letáků upozorňujících na trombózu, jak se trombóza vůbec projevuje a jak jí předejít.

7.Klíčová slova

Hyperkoagulační stav

Trombofilie

Protein C

Protein S

Lupus antikoagulans

APC-R (rezistence k aktivovanému proteinu C)

8. Seznam použitých zdrojů

BATES, S.M.; GREER, I.A.; HIRSH, J.; GINSBERG, J.S. *Use of antithrombotic agents during pregnancy: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest. 2004, volume 126, s. 627S-644S

BAUER, K.A.; ROSENDAAL, F.R.; HEIT, J.A. *Hypercoagulability: Too many tests, too much conflicting data*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002, s. 353-368.

BERAN, S. *Hyperkoagulační stavy*. Postgraduální medicína. 2006, volume 4, s. 424-428

BERTINA, R.M.; KOELEMAN, B.P.; KOSTER, T.; ROSENDAAL, F.R.; DIRVEN, R.J.; DE RONDE, H.; VAN DER VELDEN, P.A.; REITSMA, P.H. *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C*. Nature. 1994, volume 369(6475), s. 64-67

BINDER, T.; SALAJ, P.; VAVŘÍNKOVÁ, B. *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii*. Praha: Triton, 2004. 222 s. ISBN 80-7254-540-X.

BLOEMENKAMP, K.W.; ROSENDAAL, F.R.; HELMERHORST, F.M.; VANDENBROUCKE, J.P. *Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects*. Arch Intern Med. 2000, volume 160, s. 49-52

BROZMANOVÁ, H. *Zpráva z konferencí v Rožnově 17.–19. 10. 2002*. Klin Farmakol Farm. 2003, volume 1, s. 48–51

COMP, P.C.; NIXON, R.R.; COOPER, M.R.; ESMON, C.T. *Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis*. J clin Invest. 1984, volume 74(6), s. 2082-2088.

DAHLBÄCK, B.; CARLSSON, M.; SVENSSON, P.J. *Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C*. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1993, volume 90(3), s. 1004-1008

DEVRAJ-KIZUK, R.; CHUI, D.H.; PROCHOWNIK, E.V.; CARTER, C.J.; OFOSU, F.A.; BLAJCHMAN, M.A. *Antithrombin-III-Hamilton: a gene with a point mutation (guanine to adenine) in codon 382 causing impaired serine protease reactivity*. Blood. 1988, volume 72, s.1518-1523

FOJTÍK, Z. *Antifosfolipidový syndrom*. Vnitř Lék. 2006, volume 52, s. 718-725

FRIEDMANN, B. *Hematologie v praxi*. Praha: Galén, 1994. 368 s. ISBN 80-85824-05-1.

GRIFFIN, J.H.; EVATT, B.; ZIMMERMAN, T.S.; KLEISS, A.J.; WIDEMAN, C. *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J Clin Invest. 1981, volume 68(5), s. 1370-1373

HARRIS, E.N.; BAGULEY, E.; ASHERSON, R.A. *Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome*. Br J Rheumatol. 1987, volume 26, s. 19

HIRMEROVÁ, J. *Antifosfolipidový syndrom*. Postgraduální medicína. 2010, volume 1, s. 64-71

HOŘEJŠ, J.; KUDRNA, K.; TRČA, S. *Prevence tromboembolické nemoci u zlomenin korního konce kosti stehenní*. Sanquis. 2003, volume 25, s. 18-21.

KACEROVSKÝ, M.; BRADÁČ, B.; HOSSNER, P.; PULKERT, J. *Trombofilní stavy v těhotenství a šestinedělí – hereditární deficit antitrombinu*. Gynekolog. 2004, volume 3, s.102-104

KOŽÁK, T. *Vnitřní lékařství díl IIIb: Hematologie*. Praha: Galén, 2001. 230 s. ISBN 80-7262-085-1.

KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha : Grada Publishing, 2003. 300 s. ISBN 80-7169-993-4.

KYRLE, P.A.; EICHINGER, S. Deep vein thrombosis. Lancet. 2005, volume 365(9465), s.1163-1174.

LENTING, P.J.; VAN MOURIK, J.A.; MERTENS, K. *The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function*. Blood. 1998, volume 92, s.3983-3996

MALÍČKOVÁ, K.; FUČÍKOVÁ, T. *Antifosfolipidový syndrom a antifosfolipidové protilátky*. Čas Lék čes. 2001, volume 15, s. 465-468

MALÝ, J.; DULÍČEK, P.; PENKA, M.; MALÝ, R.; GUMULEC, J. *Prevence žilní tromboembolické nemoci ve vnitřním lékařství a v neurologii*. Vnitř Lék. 2006, volume 52, s.63-67

MATÝŠKOVÁ, M.; ŠLECHTOVÁ, M. *Vrozená a získaná predispozice k tvorbě trombóz*. Lékařské listy. 2010, volume 4, s.16-18

NAVRÁTIL, L.; BARTUŇKOVÁ, J.; BENEŠOVÁ, V. *Vnitřní lékařství: pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada publishing a.s., 2008. 424 s. ISBN 978-80-247-2319-8.

PENKA, M.; TESAŘOVÁ, E.; BLATNÝ, J.; BOURKOVÁ, L.; BULIKOVÁ, A.; ČECH, Z.; JELÍNKOVÁ, M.; KISSOVÁ, J.; KOŘÍSTEK, J.; KOVÁŘOVÁ, L.; KUGLÍK, P.; MATÝŠKOVÁ, M.; NOVOTNÝ, J.; POSPÍŠILOVÁ, Š.; SLÁNSKÁ, M.; SMEJKAL, P.; TRNAVSKÁ, I.; ZAPLETAL, O.; ZAVŘELOVÁ, J. *Hematologie a transfuzní lékařství I: Hematologie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2011. 424 s. ISBN 978-80-247-3459-0

PENKA, M.; BULIKOVÁ, A.; MATÝŠKOVÁ, M.; ZAVŘELOVÁ, J.; *Hematologie I: Neonkologická hematologie*. Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o., 2001. 201 s. ISBN 80-247-0023-9.

PENKA, M.; BULIKOVÁ, A. *Neonkologická hematologie*. 2. dop. a přep. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009. 248 s. ISBN 978-80-247-2299

REES, D.C.; COX, M.; CLEGG, J.B. *World distribution of factor V Leiden*. Lancet. 1995, volume 346, s. 1133-1134.

SELIGSOHN, U.; LUBETSKY, A. *Genetic susceptibility to venous thrombosis*. N Engl J Med. 2001, volume 344, s. 1222-1231.

SLEZÁKOVÁ, L.; MAZALOVÁ, L.; PŘIKRYLOVÁ, L.; STOJČEVOVÁ, M.; OSTŘANSKÁ, A.; PŘIVŘELOVÁ, I.; OŠTÁDALOVÁ, A. *Ošetřovatelství pro zdravotnické asistenty II: Pediatrie, Chirurgie*. Praha: Grada Publishing, 2007. 204 s. ISBN 978-80-247-2040-1

SOPy Oddělení klinické hematologie nemocnice České Budějovice

URBÁNKOVÁ, J.; CHOCHOLA, M.; VAŘEJKA, P.; MRÁZEK, V.;
ASCHERMANN, M. *Hyperkoagulační stavy*. Cor Vasa. 2001, volume 43 (9),
s. 458-462.

URBÁNKOVÁ, J.; CHOCHOLA, M.; VAŘEJKA, P.; SKALICKÁ, L.; JIRÁT, S.;
HELLER, S.; KARETOVÁ, D.; ASCHERMANN, M. *Hyperkoagulační stav a hluboká
žilní trombóza*. Kardiologická revue. 2002, volume 4, s. 282-285

VAN COTT, E.; LAPOSATA, M.; HARTNETT, M.E. *Prothrombin gene mutation
G20210A, homocysteine, antiphospholipid antibodies and other hypercoagulable states
in ocular thrombosis*. Blood coagul Fibrinolysis. 2004, volume 15(5), s. 393-397.

VANDENBROUCKE, J.B.; KOSTER, T.; BRIËT, E.; REITSMA, P.H.; BERTINA,
R.M.; ROSENDAAL, F.R. *Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive
users who are carriers of factor V Leiden mutation*. Lancet. 1994, volume 344(8935),
s. 1453-1457

9. Přílohy

Příloha č.1 Dotazník

DOTAZNÍK

Zdravím Vás, milé ženy

Jmenuji se Markéta Marková a jsem studentkou 3.ročníku oboru zdravotní laborant. Prosím, o vyplnění tohoto dotazníku, který mi bude podkladem pro výzkum mé bakalářské práce.

Dotazník je anonymní.

Na začátek prosím zakroužkuj: Jsem zdravotník* Jsem nezdravotník

*Výrazem zdravotník myslím, studenty a absolventy středních zdravotnických škol, vyšších odborných škol zdravotnických, lékařské fakulty a vysokoškolských oborů na zdravotně sociálních fakultách.

Jaký je tvůj věk

A i na dále kroužkuj odpovědi:

Užívala jsi někdy/ užíváš hormonální antikoncepci? **ANO** **NE**

Pokud byla tvá odpověď ANO, pokračuj následujícím komplexem otázek:

Informoval tě tvůj gynekolog o rizikových faktorech hormonální antikoncepce? **ANO** **NE**

Informoval se:

Zda jsi prodělala trombózu? **ANO** **NE**

Zda máš v rodinné anamnéze trombózu? **ANO** **NE**

Zda kouříš? **ANO** **NE**

Vyšetřil pohledem a pohmatem žíly na dolních končetinách? **ANO** **NE**

Která z následujících věcí NENÍ možným nežádoucím účinkem hormonální antikoncepce?

- a) vysoký krevní tlak
- b) infarkt myokardu
- c) Alzheimerova choroba
- d) vysoká hladina cholesterolu
- e) jaterní funkce nejsou v normě
- f) rakovina prsu

ANAMNÉZA

Prodělala jsi někdy trombózu?	ANO	NE
Prodělal někdo v rodině trombózu?	ANO	NE
Pokud ano, kdo? (zakroužkuj skupinu)	- rodiče, sourozenci, děti - teta, strýc, bratřenci a sestřenice ... - vzdálenější příbuzní	
Prodělala jsi opakovaně potraty? (2 a více)	ANO	NE

RIZIKOVÉ FAKTORY

Zaškrtni co je (✓) a co není (x) rizikovým faktorem pro vznik trombózy:

Operace	Sádrová fixace
Těhotenství	Polytraumata
Žaludeční vřed	Hormonální antikoncepce
Upoutání na lůžko	Otřes mozku

Byl/ byla u tebe:

→ operace	ANO	NE
Pokud ANO, jaká?		
→ těhotenství, potrat	ANO	NE
→ sádra	ANO	NE
Pokud ANO, kde?		

Pokud jsi na některou z výše uvedených otázek odpověděla ANO, pokračuj následujícím komplexem otázek

Byla jsi tázaná na rizikové faktory trombózy?	ANO	NE
Prováděl ti laboratorní vyšetření na rizika trombózy?	ANO	NE
Zajímal se před operací, zdravotnický personál, zda máš v rodinné anamnéze trombózu?	ANO	NE

Děkuji za tvůj čas.