



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Protrombinový test a zhodnocení jeho výsledků

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: **LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA**

Autor: Nikola Kuchtová

Vedoucí práce: Mgr. Pavla Moudrá

České Budějovice 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem *Protrombinový test a zhodnocení jeho výsledků* jsem vypracoval/a samostatně pouze s použitím pramenů 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 elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích 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 bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2. 05. 2023

.....

podpis

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí této práce paní Mgr. Pavle Moudré za cenné rady, vedení práce, ochotu a trpělivost. Dále mé poděkování patří Mgr. Olze Dvořáčkové, Ph.D. za pomoc a rady při statistickém zpracování dat.

Protrombinový test a zhodnocení jeho výsledků

Abstrakt

Téma bakalářské práce „Protrombinový test a zhodnocení jeho výsledků“ bylo zpracováno s ohledem na problematiku poruch krevního srážení a jejich laboratorní diagnostiku. Poruchy koagulace mohou být různého charakteru, jsou to krvácivé stavy či trombofilní a trombotické stavy. U obou skupin jde také o původ, a to, zda jsou tyto poruchy získané či vrozené. S těmito poškozeními souvisí velké množství rizikových faktorů například obezita či onemocnění srdce a cév, ale nejedná se jen o tyto choroby, mezi rizikové faktory se řadí i těhotenství či hormonální antikoncepce a mnoho dalších. Tato práce je zaměřena především na diagnostiku spojenou s trombofilními a trombotickými stavy a na následné využití protrombinového testu v hematologické laboratoři, jehož výsledky byly v rámci této práce statisticky zhodnoceny. Protrombinový test je velmi hojně používaný při hodnocení vnější koagulační cesty, a to k diagnostice poruch koagulace, hodnocení jaterních funkcí, monitorování léčby antikoagulancii či před chirurgickým zákrokem. Hlavním cílem této bakalářské práce bylo zpracovat krevní vzorky, které byly odeslány do laboratoře, a poté je statisticky zhodnotit dle věkové kategorie, pohlaví či léčby. Zadané cíle této práce byly splněny. V praktické části byl popsán postup zpracování vzorku na vyšetření protrombinového testu a dále získán soubor dat 304 pacientů, který byl statisticky zhodnocen v programu Excel. Jak již bylo zmíněno výše, u pacientů byl do tabulek zaznamenán věk, pohlaví a léčba, pokud byla uvedena. Tato data byla zpracována do kontingenčních tabulek dle stanovených hypotéz. Z provedeného výzkumu vychází, že protrombinový test je častěji vyšetřován u starších pacientů, což je patrné i z vytvořeného grafu. Tím byla přijata stanovená alternativní hypotéza. Dále bylo posuzováno, zda je protrombinový test častěji vyšetřován u mužů nebo u žen. Hodnocena byla také závislost INR na léčbě pacienta, v tomto případě byla přijata alternativní hypotéza, že hodnota INR závisí na léčbě pacienta. Všechny uvedené výsledky a poznatky z této bakalářské práce mohou eventuálně sloužit jako zdroj informací, k další analýze či výzkumným studiím.

Klíčová slova

Hemostáza; Hemokoagulace; Protrombinový test; Trombotické stavy; Trombofilní stavy

Prothrombin Time Test and Evaluation of Test Results

Abstract

The topic of the bachelor thesis is "Prothrombin Time Test and Evaluation of Test Results" and it was developed with regard to blood clotting disorders and their laboratory diagnostics. Coagulation disorders can be of different nature; these can be bleeding conditions or thrombophilic and thrombotic conditions. For both groups, the origin of the disorders is also a matter of whether they are acquired or congenital. There is a large number of risk factors associated with these disorders – obesity or cardiovascular diseases, but these are not the only ones, risk factors also include pregnancy or hormonal contraception and many others. The thesis focuses mainly on the diagnosis associated with thrombophilic and thrombotic conditions and the subsequent use of the prothrombin time test in the haematology laboratory, the results of which are statistically evaluated in the thesis. The prothrombin time test is widely used in the evaluation of the extrinsic coagulation pathway, namely for the diagnosis of coagulation disorders, assessment of liver function, monitoring of anticoagulant treatment and before surgery. The main aim of the bachelor thesis is to process the blood samples sent to a laboratory and then these are statistically evaluated by age, sex or treatment. The stated objectives of the thesis have been met. The practical part describes the procedure for processing samples for the prothrombin time test and a data set of 304 patients obtained and statistically evaluated in Excel. As mentioned above, patients' age, sex and treatment, if indicated, are recorded in the charts. These data are tabulated into contingency tables according to the hypotheses. The conducted research suggests that the prothrombin time test is more commonly done on older patients, which is also evident from the graph produced. Thus, the alternative hypothesis established has been accepted. Further, it assesses whether the prothrombin time test is more frequently done on males or females. The dependence of INR on patient treatment is also evaluated; in this case, the alternative hypothesis that the INR values depend on patient treatment has been accepted. All the results and findings presented in this bachelor thesis may be used as a source of information, for further analyses or research studies.

Key words

Haemostasis; Haemocoagulation; Prothrombin time test; Thrombotic conditions; Thrombophilic conditions

Obsah

1	Úvod	8
2	Fyziologie hemostázy	10
2.1	Cévy a cévní systém.....	10
2.2	Tkáňová složka.....	10
2.3	Krevní destičky (trombocyty)	11
2.4	Plazmatický koagulační systém	12
2.5	Fibrinolytický systém.....	13
2.6	Inhibitory krevního srážení a fibrinolýzy.....	13
3	Patofyziologie hemostázy.....	15
3.1	Krvácivé stavy – vaskulopatie	15
3.2	Krvácivé stavy – trombocytární hemoragické diatézy.....	15
3.3	Krvácivé stavy – koagulopatie	16
3.4	Krvácivé stavy – přemrštěná aktivace fibrinolýzy.....	16
3.5	Krvácivé stavy – kombinované hemoragické diatézy.....	16
3.6	Trombotické, trombofilní stavy	16
3.7	Antitrombotická léčba	17
4	Vyšetření hemostázy a hemokoagulace.....	20
4.1	Odběr a zpracování vzorků na hemokoagulační vyšetření	20
4.2	Vyšetřovací metody	20
4.2.1	Globální testy	21
4.2.2	Skupinové testy.....	22
4.2.3	Specifické testy	23
4.2.4	„Bed-side“ testy	24
4.3	Analyzátory pro vyšetření hemostázy	24
5	Protrombinový test	26
5.1	Odběr, princip a vyhodnocení protrombinového testu.....	26
5.2	Referenční hodnoty	26
6	Cíl práce a hypotézy	28
6.1	Cíl práce	28
6.2	Hypotézy	28
7	Metodika.....	29
7.1	Preanalytická fáze před vyšetřením hemostázy	29

7.2	Provedení v laboratoři	29
7.3	Použité reagensie k analýze vzorků	30
7.4	Postup vyšetření protrombinového testu na analyzátoru Sysmex CA-600.....	31
8	Výsledky.....	32
8.1	Statistické hodnocení hypotézy 1	33
8.2	Statistické hodnocení hypotézy 2.....	34
8.3	Závislosti hodnoty INR na léčbě pacienta	35
9	Diskuze	38
10	Závěr.....	41
11	Seznam literatury	43
12	Seznam příloh a obrázků	48
12.1	Seznam obrázků	48
12.2	Seznam příloh.....	48
13	Přílohy	49
14	Seznam zkratk.....	58

1 Úvod

V současnosti se mnoho osob setkává s problematikou poruch krevního srážení. Jedná se o velkou skupinu vrozených či získaných poruch procesu krevního srážení, které s sebou vždy nesou spousty problémů, jež mohou být ohrožující na životě. Poruchy krevního srážení se rozdělují na krvácivé stavy, ať už vrozené či získané, a na trombotické stavy či trombofilie, též vrozené či získané. Ve všech případech těchto onemocnění je důležitá včasná diagnostika a průběžná kontrola. Strašákem jsou především trombotické stavy a trombofilie. Tyto stavy vznikají na základě genetických poruch či poruch získaných. Velmi známým trombofilním stavem, který vzniká na základě genetické poruchy je například Leidenská mutace (mutace faktoru V). Získané poruchy jsou spojené s vážnými rizikovými faktory souvisejícími s dnešní dobou, především s užíváním hormonální antikoncepce, dalšími rizikovými faktory jsou kouření a obezita. Nejen tyto faktory přispívají k těmto patologickým stavům, řadíme do této skupiny také věk, těhotenství, pooperační období, různé úrazy či popáleniny a další. Ze všech jmenovaných důvodů je proto důležitá laboratorní diagnostika, následná léčba, ale také prevence těchto stavů.

Dá se říci, že laboratorní diagnostika u stavů poruch hemostázy je složitá a z části se opírá o hodnocení klinických příznaků – časté krvácivé příhody, zvýšená tvorba modřin apod. Správně provedené laboratorní vyšetření hemostázy je důležité například v případě, kdy výsledky základních koagulačních vyšetření jsou patologické, před operačními zákroky, či pokud je pacient léčen antikoagulancii a je tedy nutné monitorovat léčbu a případně ji na základě laboratorních výsledků včas upravit.

Jako prevence před dalšími tromboembolickými příhodami se tedy využívá zmíněná léčba antikoagulací, v těchto případech nejčastěji Warfarinem.

Protrombinový test je řazen mezi základní koagulační skupinové testy, kdy je monitorován vnější koagulační systém a též se monitoruje, jak již bylo zmíněno, terapie kumarinovými preparáty. Výsledky těchto testů mohou být vydávány v sekundách, jako ratio R, což je podíl času pacienta k času tzv. normální plazmy, u pacientů léčených kumariny se výsledky vyjadřují jako mezinárodní normalizovaný poměr INR, jedná se o ratio R, a to je umocněno na hodnotu ISI, která popisuje citlivost použitého tromboplastinu. Prodloužení časů je možné sledovat právě v případě osob léčených kumariny, u jaterních onemocnění, u vrozených či získaných poruch koagulačních

faktorů vnějšího koagulačního systému, nedostatku vitamínu K v potravě apod. Zkrácení časů je možné pozorovat v případě gravidity či při hyperkoagulačních stavech.

Tato práce je zaměřena na zhodnocení výsledků protrombinových testů u pacientů, kterým se prováděl tento test na základě požadavků externích žadatelů, z důvodu prevence krvácivých potíží například při chirurgickém zákroku, či jako zmíněný monitoring léčby antikoagulancii. Popsána je fyziologie hemostázy, patofyziologie hemostázy, vyšetření hemostázy a zejména protrombinový test.

V praktické části byl ke zhodnocení výsledků využit program Excel. Hodnocen byl soubor 304 pacientů s vyšetřením PT.

2 Fyziologie hemostázy

Hemostáza je komplikovaný proces, který zajišťuje zástavu krvácení v případě poranění cévy, za normálních okolností, kdy k žádnému poranění nedošlo, je funkcí hemostázy a endotelu zajistit fluiditu krve (Penka a Tesařová, 2011; Lippi a Favaloro, 2018). Proces hemostázy je složen z několika složek a mechanismů – cévy a cévní systém, tkáňová složka, krevní destičky, plazmatický koagulační systém a také další složky krve, mezi které se řadí červené a bílé krvinky, bílkoviny a další (Penka a Tesařová., 2011; Rokyta et al., 2015).

2.1 Cévy a cévní systém

Jak již bylo zmíněno, do mechanismů hemostázy se řadí cévy a cévní systém, nejdůležitějšími strukturními složkami cév jsou subendotel a endotel. Subendotel se setkává s krví pouze při poranění a aktivuje všechny struktury hemostázy. Endotel je zdrojem řady faktorů a dalších látek důležitých pro hemostázu (Penka a Tesařová, 2011). Buňky endotelu mají důležité prokoagulační, antikoagulační a fibrinolytické vlastnosti, které jsou důležité pro celý proces koagulace (Ciesla, 2018). Cévní stěna má důležitou schopnost vazokonstrikce, tím může snížit průtok krve a krevní ztráty (Kittnar a Mlček, 2021).

V případě potřeby dokážou endotelové struktury exprimovat a syntetizovat množství faktorů (Penka et al., 2014). Endotelové faktory, které jsou úzce spjaty s hemostázou, rozdělujeme na faktory protrombotického působení a antitrombotického působení. Mezi faktory protrombotického působení řadíme tkáňový faktor (TF), von Willebrandův faktor (vWF), inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), tromboxan TXA₂, faktor aktivující destičky (PAF), trombinový receptor (PAR), heparinázy, cytokiny, cytoadhezivní molekuly a selektiny. Faktory antitrombotického působení jsou inhibitor tkáňového faktoru (TFPI), vWF proteáza, která metabolizuje vWF, tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA), trombomodulin (TM), glykozaminoglykany a další (Penka a Buliková, 2009; Penka et al., 2014).

2.2 Tkáňová složka

Další významnou součástí hemostázy je tkáňová složka. Pokud dojde k poškození tkáně, z poškozené tkáně a buněk se uvolňuje adenosindifosfát (ADP), který vyvolává primární agregaci, a uvolňuje se tkáňový faktor (TF), který je zodpovědný za přeměnu protrombinu na trombin (Pecka, 2004).

2.3 Krevní destičky (*trombocyty*)

Krevní destičky neboli trombocyty jsou bezjaderné krvinky obsahující mitochondrie. Tyto krvinky pocházejí z megakaryocytů, odštěpují se z jejich cytoplazmy už v kostní dřeni (Rokyta et al., 2015; Wahed et al., 2020). Dylevský (2009) udává životnost trombocytu 9–12 dní, Rokyta et al. (2015) udává délku jejich života na 7–10 dní, ale podle Holinstata (2017) jsou krevní destičky v oběhu 5–7 dní. Důležitým faktorem pro vývoj krevních destiček je růstový faktor trombopoetin, který vzniká v játrech (Orel, 2019). Na vnější straně krevních destiček jsou přítomny glykoproteiny, které jsou důležitými receptory (Wahed et al., 2020). Cytoplazmatická membrána krevní destičky obsahuje fosfolipidy, ty vytváří otevřený kanalikulární systém. Tyto krevní buňky obsahují granula dvou typů, jsou to alfa granula a denzní granula, která jsou důležitá pro jejich funkci v primární hemostáze (Rokyta et al., 2015). Mimo jiné je funkce krevních destiček důležitá pro normální funkci cévní stěny a dále také pro plazmatickou koagulaci (Navrátil et al., 2017).

Krevní destičky jsou dalším podstatným elementem a spolu s dalšími faktory se účastní krevního srážení, především v procesu zástavy krvácení (Dylevský, 2009; Orel, 2019). Základní funkcí krevních destiček je tvorba primárního (destičkového) trombu – primární hemostáza. Počáteční fáze tohoto děje je fáze adheze a na ni navazuje fáze agregace. (Penka a Tesařová, 2011; Rokyta et al., 2015). Další velmi významnou funkcí krevních destiček je retraktibilita neboli smrštění vytvořené destičkové zátky (Penka a Tesařová, 2011).

Primární hemostáza celkově představuje tvorbu primárního neboli destičkového trombu, dochází tedy k uzavření narušené cévy z důvodu poranění nebo jiného poškození. Za primární hemostatickou zátku zodpovídají především krevní destičky, jejichž ústřední schopností je zástava krvácení (Penka a Tesařová, 2011). Dalším důležitým faktorem je také vazokonstrikce, která je zmíněna už z počátku, cévy se stahují a snižují průtok krve (Keohane et al., 2020). Pokud došlo v případě krevních destiček k jakémoliv poruše v jejich struktuře, nejsou schopny dostatečně zastavit krvácení (Penka a Tesařová, 2011). Při poškození cévní stěny krevní destičky adherují na místo poškozeného endotelu a mění svůj tvar, tato reakce může proběhnout vzhledem ke vzájemnému působení von Willebrandova faktoru, který je přítomen v endotelových vrstvách, a receptorem, přítomným na membráně krevní destičky – glykoproteinem Ib (Penka a Tesařová, 2011; Rokyta et al., 2015; Navrátil et al., 2017). Další fází je agregace krevní destičky, která je umožněna setkáním krevní destičky, kolagenu cévní stěny a uvolněním látek

z aktivovaných trombocytů ADP a tromboxanu A₂ (Rokyta et al., 2015). Po adhezi a agregaci vzniká primární hemostatická zátka (Souček a Svačina., 2019). Následným krokem je navazující sekundární hemostáza. Jde o aktivaci koagulačních faktorů v plazmě (vyskytují se jako neaktivní zymogeny) a vytvoření trombinu, dochází k přeměně fibrinogenu na fibrin a ten upevní vzniklou destičkovou zátku pomocí fibrinové sítě (Ihnát, 2017; Ciesla, 2018).

2.4 Plazmatický koagulační systém

Soubor kroků, při nichž se uplatňuje plazmatický koagulační systém, se nazývá hemokoagulace (Orel, 2019; Kittnar et al., 2020). Na hemokoagulační kaskádě se podílí koagulační faktory (faktory srážení), fosfolipidy a vápenaté ionty (Mourek, 2012; Orel, 2019). Konkrétně můžeme hemokoagulaci rozdělit do třech základních kroků, dle Kittnara et al. (2020) jsou to: aktivace protrombinu, přeměna protrombinu na trombin a fibrinogenu na fibrin. Aby mohlo dojít k vytvoření fibrinu, je důležitá nejprve aktivace plazmatických koagulačních faktorů (Navrátil et al., 2017).

Koagulační faktory, které se účastní procesu hemokoagulace, jsou v krvi v neaktivní podobě. Část těchto faktorů je syntetizována v játrech, některé potřebují k syntéze vitamín K (Pecka, 2004; Barash et al., 2009). Mezi hemokoagulační faktory řadíme fibrinogen (faktor I), protrombin (faktor II), tkáňový faktor (faktor III, tkáňový tromboplastin), vápenaté ionty (faktor IV), faktor V (proakcelerin, nestabilní), faktor VII (prokonvertin, stabilní), faktor VIII (antihemofilický faktor A), faktor IX (antihemofilický faktor B), faktor X (Stuartův-Prowerův faktor), faktor XI (antihemofilický faktor C neboli Christmasův), faktor XII (Hagemanův faktor), faktor XIII (fibrin-stabilizující faktor) a dále také prekalikrein (Fletcherův faktor) a vysokomolekulární kininogen (Fitzgeraldův faktor) a von Willebrandův faktor (Barash et al., 2009; Michálek et al., 2012; Kittnar et al., 2020).

Dnes známe dva modely průběhu hemokoagulace. Jeden z modelů hemokoagulace představil Bigess a MacFarlan v roce 1964, ten dělí tento složitý děj na vnitřní a vnější cestu aktivace koagulační kaskády a oba tyto systémy se dále spojují do společné cesty (Michálek et al., 2012; Navrátil et al., 2017). Vnitřní cesta je zahájena kontaktem s poškozeným endotelem cévy, dojde ke kontaktu FXII a FXI s aktivním povrchem, FXI je aktivován a s pomocí FVIII dále aktivují FX na FXa. Faktor FXa s faktorem FVa startuje přeměnu protrombinu na trombin. Vnější neboli zevní směr hemokoagulace je spuštěn po poškození tkáně, kdy se začne uvolňovat tkáňový faktor, poté se faktor FVII

aktivuje na FVIIa, tkáňový faktor společně s FVIIa aktivuje FX a FIX, aktivovaný faktor FXa s aktivovaným faktorem FVa aktivují trombin (Penka a Tesařová, 2011; Rokyta et al., 2015). Společná cesta začíná u faktoru FX. Výsledek je tedy přeměna protrombinu na trombin a následná přeměna fibrinogenu na fibrin (Mourek, 2012).

Trombin neboli FIIa (aktivovaný) má spoustu aspektů, je jediným koagulačním faktorem, který je schopen přeměnit fibrinogen na fibrin (Penka a Tesařová, 2011). Jeho dalšími podstatnými vlastnostmi jsou aktivace FXI, FIX, z von Willebrandova faktoru je trombin schopen uvolnit FVIII a také jej aktivovat, nadále aktivovat FV a FXIII a tím se účastnit i na upevnění fibrinové sítě (Rokyta et al., 2015).

Další, novější model hemostázy, je „cell based model of hemostasis“, který má tři spolu interagující fáze (Michálek et al., 2012). Jsou to fáze: iniciace neboli zahajovací fáze, amplifikační a propagační fáze (Marek et al., 2019).

2.5 Fibrinolytický systém

Fibrinolytický systém je významný pro rozpad vytvořené fibrinové zátky, aby po zahojení rány nedošlo k nedostatečnému průtoku krevní cévou (Pecka, 2004; Barash et al., 2009; Kittnar a Mlček, 2021). Hlavní součástí fibrinolytického systému je plazmin, který vzniká z plazminogenu (nacházejícího se v plazmě) za přítomnosti aktivátorů, tj. tkáňový aktivátor plazminogenu a urokináza. Poté je odbouráván α_2 -antiplazminem (Pecka, 2004; Šeblová et al., 2018; Kittnar a Mlček, 2021). Plazmin štěpí fibrinovou zátku na FDP (fibrin degradační produkty), tyto produkty jsou poté odklizeny z krevního řečiště játry, ledvinami a retikuloendotelovým systémem (Pecka, 2004; Barash et al., 2009, Michálek et al., 2012). FDP potlačují vznik dalšího fibrinu a vedou k regulaci až ukončení krevního srážení (Šeblová et al., 2018). Nejpodstatnějším a současně nejmenším produktem jsou D-dimery (Bartůněk et al., 2016). Stanovení hladiny D-dimerů je důležité k diagnostice diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a k vyloučení žilního tromboembolismu a plicní embolie (Keohane et al., 2020).

2.6 Inhibitory krevního srážení a fibrinolýzy

Systém inhibitorů krevního srážení a fibrinolýzy je významný pro rovnováhu mechanismu koagulace tak, aby tato reakce probíhala jen na místech, kde je to potřebné (Rokyta et al., 2015). Mezi tyto inhibitory se řadí antitrombin, heparin-kofaktor II, inhibitory aktivátoru plazminogenu – PAI-1, PAI-2 (inhibitor aktivátoru plazminogenu 2), inhibitor aktivovaného proteinu C, α_1 -antitrypsin, α_2 -antiplazmin,

α_2 -makroglobulin, C1-inhibitor, proteázové inhibitory Kunitzova typu – TFPI (inhibitor cesty tkáňového faktoru), metaloproteinázy a dále proteiny – protein C, protein S a Z (Penka a Buliková, 2009; Penka a Tesařová, 2011, Penka et al., 2014).

Michálek et al. (2012) uvádí, že zásadním mechanismem v systému inhibitorů je inhibice trombinu pomocí antitrombinu, který má schopnost zamezit trombinu dostat se mimo místo poranění a také je významný pro inhibici FXa a FIXa. Antitrombin je syntetizován v játrech a působí jako kofaktor pro heparin (Marek et al., 2019).

Dalším a podstatným inhibitorem pro komplex TF (tkáňového faktoru) s FVIIa a FXa je inhibitor cesty tkáňového faktoru TFPI (Michálek et al., 2012).

Mezi významné inhibitory koagulace řadíme také systém proteinu C. Tento systém má hlavní aktivátor a tím je trombin vázaný na trombomodulin. Aktivovaný protein C s proteinem S může inhibovat FVa a FVIIIa a tím zastavit hemokoagulaci (Šeblová et al., 2018; Marek et al., 2019).

3 Patofyziologie hemostázy

V procesu hemostázy může dojít k poruchám, které se projevují krvácením nebo trombofilními a trombotickými stavy (Pecka, 2004; Souček a Svačina., 2019).

Navrátil et al. (2017) charakterizuje krvácivé stavy tak, že při těchto stavech nastává krvácení nebo spontánní krvácivé projevy, kdy tyto projevy jsou nepřiměřené stavům, které je vyvolaly. Tyto stavy rozdělujeme na koagulopatie, trombocytární hemoragické diatézy, vaskulopatie, kombinované hemoragické diatézy a přemrštěnou aktivaci fibrinolýzy (Marek et al., 2019). Rokyta et al. (2015) uvádí, že tyto stavy můžeme dále rozdělit na vrozené a získané.

U trombotických stavů jde o proces nitrocévního srážení neboli trombóz (Pecka, 2004). V tomto patologickém procesu vzniká trombus (Rokyta et al., 2015).

Co se týká trombofilie, je to předpoklad pro vznik trombů a následujících trombóz (Rokyta et al., 2015). Marek et al. (2019) zmiňuje trombofilie jako hyperkoagulační stavy, které jsou způsobeny z mnoha příčin, a to například tím, že dojde ke zvýšení množství některých plazmatických koagulačních faktorů a tím i jejich aktivací, či dojde k mutaci některého z plazmatických koagulačních faktorů či nedostatku přirozených inhibitorů a dalších.

3.1 *Krvácivé stavy – vaskulopatie*

Vaskulopatie jsou onemocnění, které se týkají cévní stěny, často se projevují jako kožní purpury a krvácení na sliznicích (Vokurka, 2019). Silbernagl a Lang (2010) dodávají, že při porušení cévní stěny je současně snížený nebo poškozený vWF a tím dochází k poruše adheze krevních destiček a dále k nedostatku F VIII, neboť vWF je jeho nosičem.

3.2 *Krvácivé stavy – trombocytární hemoragické diatézy*

Tyto krvácivé stavy vzniklé z destičkových příčin můžeme rozdělit na trombocytopatie a trombocytopenie, popřípadě se tyto dvě poruchy krevních destiček mohou kombinovat (Navrátil et al. 2017). Trombocytopatie je porucha funkčnosti krevních destiček, trombocytopenie je snížený počet krevních destiček. Společným znakem těchto onemocnění je krvácení hlavně na kůži a na sliznicích, typické jsou petechie (Rokyta et al., 2015). I tyto krvácivé stavy můžeme rozdělit na vrozené či získané (Marek et al., 2019).

3.3 Krvácivé stavy – koagulopatie

Ke koagulopatiím dochází podle Pecky (2004) z nedostatku plazmatických koagulačních faktorů či jejich nedostatečné aktivity, také uvádí, že může být porucha v jejich funkci, Navrátil et al. (2017) definuje koagulopatie tak, že vznikly z nedostatku plazmatických koagulačních faktorů, jejich častým projevem je krvácení do kůže a tkání za vzniku hematomů. Nedostatek koagulačních faktorů může být dědičný (hemofilie) nebo k těmto stavům může dojít při jaterních onemocněních či nedostatku vitamínu K, a to jsou získané koagulopatie (Mačák et al., 2012, Lukáš a Žák, 2022). Mezi vrozené koagulopatie řadíme hemofilie A, B, C, parahemofilie, von Willebrandovu chorobu (Marek et al., 2019). Nejčastější vrozenou koagulopatií je hemofilie A, kdy chybí nebo je poškozen F VIII a dochází ke krvácení ve svalové tkáni a v kloubech dolních končetin, hemofilie typu B je méně častá než hemofilie A, ale projevy onemocnění jsou stejné (Silbernagl a Lang, 2010).

3.4 Krvácivé stavy – přemrštěná aktivace fibrinolýzy

Marek et al. (2019) rozděluje přemrštěnou aktivaci fibrinolýzy na akutní primární, která je vzácná a může k ní dojít například při operaci cév, prostaty, žaludku a onemocnění jater, a sekundární patologickou fibrinolýzu, nejčastěji u pacientů s onemocněním DIC.

3.5 Krvácivé stavy – kombinované hemoragické diatézy

V případě kombinované hemoragické diatézy jde často o získanou poruchu, původ krvácení je kombinací více defektů dohromady. Typickým příkladem je syndrom DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace (Marek et al., 2019).

3.6 Trombotické, trombofilní stavy

Jak už bylo řečeno na začátku, trombózy jsou patologie, při kterých se tvoří tromby, které uzavírají cévy. Trombózy jsou arteriální a žilní, v případě arteriální trombózy je zásadní poškození endotelu cévy, u žilní trombózy jde o stázu krve, poškození endotelu a také vrozený sklon k trombózám (Rokyta et al., 2015).

Pokud se jedná o pojem trombofilní stav, tak dle Navrátila et al. (2017) je trombofilie definována jako stav, kdy je narušena stabilita všech hemostatických dějů z vrozených či získaných činitelů.

Penka a Buliková (2009) představují některá riziková kritéria trombofilie. Uvádí se výskyt trombóz v mladším a středním věku, kombinace žilní i arteriální trombózy, bez přítomnosti choroby, která by je mohla způsobit, časté žilní trombózy bez rizikového faktoru nebo naopak arteriální trombózy, několikrát předčasně ukončené těhotenství či rodinná anamnéza (Penka a Buliková, 2009).

Jak už bylo řečeno, trombofilie mohou pocházet z vrozených či získaných činitelů, vrozené trombofilie jsou spojeny s mutací genu či genů pro přirozené inhibitory hemokoagulace nebo jde o mutaci koagulačního faktoru, což může způsobit odolnost koagulačního faktoru vůči přirozenému inhibitoru (Rokyta et al., 2015). U získaných trombofilií jde spíše o spojení s pooperačními a poporodními stavy, s těhotenstvím, pokročilým jaterním onemocněním nebo se zhoubným nádorovým onemocněním (Navrátil et al., 2017).

Patogeneze vrozených žilních trombofilií – deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu, faktor V Leiden (mutace koagulačního faktoru FV, který je rezistentní k proteinu C) a mutace protrombinu (Rokyta et al., 2015). U arteriálních vrozených trombofilií se jedná spíše o poruchy cévní stěny nebo zvýšenou aktivitu krevních destiček (Marek et al., 2019).

3.7 Antitrombotická léčba

Antitrombotická léčba je pojem, který souvisí s prevencí vzniku trombotických a trombofilních stavů a dále jejich následnou léčbou – lýzou již vzniklého trombu. Využíváme léčby protideštičkové, antikoagulační a trombolytické (Kvasnička a Seifert, 2018). Tromby, které se mohou tvořit v arteriích, se označují jako bílé, jsou tvořeny krevními destičkami a v důsledku toho má protideštičková léčba na tyto bílé tromby větší účinek, v žilním řečišti se mohou tvořit červené tromby, ty jsou tvořené fibrinem, a proto je antikoagulační léčba v tomto případě výhodnější (Paul et al., 2021).

Protideštičková léčba je důležitá v případě shlukování (agregace) krevních destiček a vzniku trombů, už v počátku tlumí aktivaci krevních destiček a tím i celý průběh hemostázy (Opavský, 2021). Protideštičkové léky snižují riziko u arteriálních trombóz, ale stupňují riziko krvácení při předávkování (Pecka, 2004). Nejvýznamnějším představitelem, který je spojen s působením protideštičkových léků, je ASA – kyselina acetylsalicylová (Opavský, 2021). ASA nevratně inhibuje COX 1 – cyklooxygenázu 1, čímž snižuje syntézu tromboxanu TXA₂, který je důležitý pro krevní destičky (Murano a Bick, 2019).

Trombolytická léčba spočívá v odstranění vzniklého trombu ze žilního či arteriálního řečiště. Jde o jediný postup, který uvolní krevní řečiště, tedy průtok cévou, například u infarktu myokardu (Navrátil et al., 2017). V současnosti v této léčbě využíváme přímých aktivátorů plazminogenu – urokinázu, tkáňový aktivátor plazminogenu (Marek et al., 2019). V České republice je nejvíce využíván rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, nazývaný také altepláza, který aktivuje plazminogen na plazmin a v krvi se aktivuje tím, že se naváže na fibrin (Špinar et al., 2017). Martínková (2018) udává dále nepřímý aktivátor plazminogenu – streptokinázu. Streptokináza tvoří enzymatický komplex s plazminogenem, má ale sklon aktivovat vázaný fibrin i volný plazminogen a to má za následek zvýšený sklon ke krvácení (Paul et al., 2021).

Cílem u antikoagulační léčby je zpomalení procesu krevního srážení (Doležal, 2022). Dle Marka et al. (2019) se vlastně jedná o bránění tvorby a účinku trombinu a tím i zabránění vzniku trombu. Antikoagulační léky využíváme zejména v případě pooperační prevence, z důvodu možného vzniku trombů a také v případě prevence u žilních, nitrosrdečních a tepenných trombóz, ale vzhledem k tomu, že nemají vlastní fibrinolytické působení, nemohou ovlivnit vzniklý trombus (Chlumský et al., 2005). Marek et al. (2019) a Opavský (2021) rozdělují antikoagulantia dle jejich aplikace, a to na parenterálně (injekčně) a perorálně podávané, ale Chlumský et al. (2005) a Doležal (2022) je rozdělují také dle mechanismu na přímá antikoagulantia a nepřímá antikoagulantia.

Co se týká injekčních antikoagulantů, používají se často k léčbě vážných stavů (Opavský, 2021). Do této skupiny řadíme hlavně heparin, ten může být nefrakcionovaný (standardní) nebo nízkomolekulární. Standardní nefrakcionovaný heparin je využíván spíše v nemocniční péči, kdy je nutná trvalá infuze nebo jeho opakované podávání (Navrátil et al., 2017). Antikoagulační účinek nefrakcionovaného heparinu spočívá ve spojení s antitrombinem III (Martínková, 2018). Důležitý je především k prevenci a léčbě trombofilních stavů a také u syndromu DIC (Marek et al., 2019). Navíc je u nefrakcionovaného heparinu nutnost monitorování léčby (Kvasnička a Seifert, 2018). Léčba je monitorována pomocí testu aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas (Martínková, 2018). Nízkomolekulární heparin je v současnosti velmi výhodný oproti nefrakcionovanému heparinu, jeho účinnost v případě prevence a terapie je téměř obdobná (Penka a Buliková, 2009). Velkou výhodou je snadná aplikace, je zde menší riziko nežádoucích reakcí a není zde nutnost pravidelné laboratorní kontroly (Marek

et al., 2019). Indikacemi pro nízkomolekulární hepariny jsou nejčastěji stavy po plicních emboliích, stavy po pooperační tromboembolické nemoci a u léčby žilních trombóz (Opavský, 2021).

U perorálních antikoagulancií využíváme především kumarinů, které jsou antivitaminy K (Penka a Buliková, 2009). Pojem kumariny neboli antivitaminy K znamená, že brání syntéze koagulačních faktorů, právě těch, které ke svému vzniku vyžadují vitamin K (Opavský, 2021). Jde o koagulační faktory FII, FVII, FIX, FX a dále také protein C a protein S v játrech (Malý et al., 2005). Hlavním reprezentantem této skupiny je Warfarin (Opavský, 2021). U každého pacienta se podává dávka Warfarinu individuálně, proto je nutné léčbu Warfarinem monitorovat pomocí protrombinového testu, jinak zvaného Quickův test (Martínková, 2018).

4 Vyšetření hemostázy a hemokoagulace

Hemostatické poruchy rozdělujeme na krvácivé a na ty, které vedou k trombotickým příhodám. Je důležité určit pomocí různých vyšetření, o jaké poruchy či poruchu jde (Egberg a Blomback, 2014). Vyšetření hemostázy se provádějí téměř u každého pacienta v nemocnici (DeLoughery, 2019). Podstatou u těchto vyšetření je stanovit čas, který je nutný pro vytvoření fibrinového vlákna (Souček et al., 2011).

4.1 Odběr a zpracování vzorků na hemokoagulační vyšetření

Základem pro hemokoagulační vyšetření je především správný odběr. Odběr krve by měl probíhat na lačno a na tato vyšetření se nejčastěji používá nesrážlivá krev (odběr do citrátu sodného). Materiálem, který vyšetřujeme, je plazma (Penka a Tesařová, 2011). V případě některých hemokoagulačních testů je nutnost provést vyšetření do 2 hodin po odběru krve (Bartůněk et al., 2016). Souček et al. (2011) a Penka a Tesařová (2011) uvádějí stejné podmínky týkající se odběru pro hemokoagulační vyšetření, pacient by měl být na lačno, odběr by měl být co nejšetrnější a odebrán do správné zkumavky a ve správném poměru (1 díl citrátu, 9 dílů krve). Po odběru by měla být zkumavka s krví promíchána, a co nejrychleji dopravena do laboratoře (Souček et al., 2011).

4.2 Vyšetřovací metody

Penka a Tesařová (2011) rozdělují laboratorní vyšetření hemostázy na „bed-side“ testy, vyšetření primární hemostázy a systému plazmatických koagulačních faktorů, vyšetření přirozených inhibitorů, fibrinolytického systému a dále stanovení k identifikaci získaného inhibitoru. Souček et al. (2011) ve své knize také uvádí typy testů na vyšetření hemostázy – globální testy, rutinní, testy na primární hemostázu, stanovení koagulační aktivity faktorů, stanovení přirozených inhibitorů a identifikace inhibitoru, ale Penka et al. (2014) ve své další knize zmiňuje rozdělení testů hemostázy na screeningové, speciální a „bed-side“ testy a Pecka (2004) uvádí základní rozdělení na globální, skupinové a specifické testy.

Dle Penky et al. (2014) se především z počátku provádí screeningové testy, mezi které Penka řadí aktivovaný parciální tromboplastinový test, protrombinový test, trombinový test, stanovení fibrinogenu, také počet krevních destiček a reptilázový čas. Vzhledem k tomu, že screeningové koagulační testy jsou náročnější na čas, využíváme i tzv. „bed-side“ testy, které jsou vhodnější pro využití především na operačních sálech (Penka a Buliková, 2009).

Základní screening by měl tedy zahrnovat i krevní obraz včetně počtu krevních destiček a nátěru z periferní krve (Banasik, 2022). Na automatických analyzátorech dnes stanovujeme počty krevních destiček (Souček et al., 2011). V případě trombocytopenií se doporučuje pro jejich potvrzení panoptické barvení krevního nátěru, kde je možnost zhodnotit i další morfolonii krevních destiček jako je například jejich velikost, shluky a další (Penka et al., 2014).

4.2.1 Globální testy

Globální testy posuzují účast celé soustavy hemostázy (Penka a Tesařová, 2011). Do této skupiny globálních testů řadíme test doby krvácení, test rezistence kapilár, test konzumpce protrombinu a test euglobulinové lýzy (Souček et al., 2011). Podle Salaje (2017) je vhodné začít s globálními testy.

Test doby krvácení je vlastně doba potřebná k zastavení krvácení po provedení řezu na kůži – metoda dle Duka. Dle Ivyho je metoda založena na stejném principu, ale provedení je jiné, jde o použití manžety na měření krevního tlaku, která je nafoukaná do určitého tlaku, udělá se řez v předloktí a znovu se zaznamenává doba, která je potřebná k zástavě krvácení (Wahed et al., 2020). Vzhledem k tomu, že už jsou dnes modernější metody, tak se test doby krvácení už téměř neprovádí.

Test rezistence kapilár také známý jako Rumpel-Leedův test je globální test, který se využívá pro vyšetření primární hemostázy (Penka a Tesařová, 2011). Wahed et al. (2020) uvádí postup testu, při němž se použije manžeta, nafoukne se do bodu mezi systolickým a diastolickým tlakem na dobu 5 minut a zjišťuje se počet vytvořených petechií. Dle Součka et al. (2011) a Penky a Tesařové (2011) je výsledek testu rezistence kapilár negativní, pokud se neobjeví více než 5 petechií na určité vyšetřované ploše předloktí.

Test konzumpce protrombinu je založen na principu přeměny protrombinu na trombin. Pokud se vyskytne nějaké poškození u krevních destiček či plazmatické funkce krve zůstane v séru nepřeměněný protrombin (Penka et al., 2014). Pecka (2004) uvádí, že se již tento test téměř nepoužívá.

Globální test používaný orientačně pro vyšetření fibrinolytického systému je test euglobulinové fibrinolýzy (Penka a Buliková, 2009). Tímto testem se orientačně zjišťuje aktivita plazminogenu, naměřený čas se nadále hodnotí dle referenční meze. Nižší hodnoty nacházíme po trombolytické léčbě, u DIC nebo fyziologicky u kojenců (Lukáš a Žák, 2022).

4.2.2 Skupinové testy

Do této skupiny řadíme hned několik testů, které byly zmíněny už z počátku. Jsou to aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT), protrombinový test (PT), trombinový test (TT) a aktivovaný koagulační čas (ACT) (Pecka, 2004).

Prvním zmíněným testem je aPTT, který je důležitým vyšetřením, pokud jde o vnitřní cestu koagulačního systému (Veverková et al., 2019). Tato metoda dokáže detekovat dědičné nebo získané defekty koagulačních faktorů vnitřní cesty FXII, FXI, FX, FIX, FVIII, FV, protrombinu a fibrinogenu (Wahed et al., 2020). Princip spočívá v monitorování koagulačního času vyšetřované plazmy, ke které je přidán aktivátor, tkáňový tromboplastin a vápenaté ionty (Penka a Buliková, 2009). Čas je měřen od přidání vápenatých iontů do vytvoření fibrinového koagula a tvorba koagula může být zaznamenávána fotometricky či vizuálně (Egberg a Blomback, 2014). Lukáš a Žák (2022) uvádějí normální hodnoty změřeného času 30–50 sekund, Penka a Buliková (2009) a Souček et al. (2011) uvádí rozmezí 25–45 sekund, ale Penka et al. (2014) se dále zmiňuje, že hodnoty v sekundách se liší dle reagensií, které jsou využívány, a proto udává hodnotu R, ta znamená poměr časů, a to testované plazmy ku času normálu, výsledky se pohybují v rozmezí do 0,8–2. Měření aPTT je možné využít ke sledování léčby nefrakcionovaným heparinem (Stěpanov a Studnička, 2021). U nízkomolekulárních heparinů se výsledek aPTT zásadně nezmění (Hájek et al., 2014).

Trombinový test (TT) či trombinový čas je test založený na principu přeměny fibrinogenu na fibrin, bez přítomnosti vápenatých iontů a předešlých koagulačních faktorů (Penka et al., 2014). Pacientova vyšetřovaná plazma se smíchá s množstvím trombinu, vápenatých iontů a stanoví se doba srážení (Wahed et al., 2020). Vzhledem k dodanému trombinu je možná přeměna fibrinogenu na fibrin (Stěpanov a Studnička, 2021). Mezi možné příčiny prodlouženého TT spadá heparin přítomný v krvi, hypofibrinogemie, trombolytická léčba a dysfibrinogemie (Wahed et al., 2020). Výsledek je vyjadřován v sekundách nebo jako R (Penka a Buliková, 2009).

Reptilázový čas je test, který je využíván, pokud je TT prodloužený a je možnost ho využít, když chceme vyřadit vliv heparinu. Trombin je zde nahrazen heparinem neovlivnitelnou reptilázou (Lukáš et al., 2022).

Protrombinový test (PT) velmi často zvaný i jako tromboplastinový test dle Quicka je hlavní test, který sleduje vnější cestu koagulačního systému tedy faktorů FII, FV, FVII, FX a fibrinogenu (Bartůněk et al., 2016). Tomuto testu se budeme věnovat později.

4.2.3 *Specifické testy*

Specifické testy jsou zaměřené na vyšetření dané složky účastníci se hemostázy, může jít o koagulační faktory, primární hemostázu, přirozené inhibitory či fibrinolýzu (Chlumský et al., 2005).

Při stanovení aktivity jednotlivých koagulačních faktorů využíváme upravené aPTT a PT testy, vyšetřovaná plazma je inkubována s plazmou, ve které chybí vyšetřovaný koagulační faktor (Lukáš et al., 2022). Zvláště se stanovuje FXIII, v případě jeho chybění se neprodlužují časy koagulačních testů, a proto je možné zjistit jeho deficit pomocí orientační metody a stanovit čas rozpuštění koagula v močovíně (Kubisz, 2006; Lukáš et al., 2022). Fibrin, který je stabilizovaný FXIII, je totiž nerozpustný v močovíně, tato metoda ale slouží jen v případě významného snížení tohoto faktoru (Penka a Tesařová, 2011).

Penka a Tesařová (2011) do specifických vyšetření primární hemostázy řadí vyšetření PFA-100, vyšetření agregace krevních destiček a vyšetření retrakce.

Mezi dnes prováděné metody na vyšetření funkce krevních destiček řadíme agregometrické metody, které jsou založené na dodání kolagenu a ADP potřebných pro agregaci krevních destiček (Stěpanov a Studnička, 2021).

Pokud jde o vyšetření přirozených inhibitorů, vyšetřujeme hlavně funkční aktivitu antitrombinu pomocí fotometrické metody (Penka a Buliková, 2009; Penka a Tesařová, 2011). V principu vyšetření se využívá toho, že za přítomnosti heparinu se antikoagulační účinek antitrombinu výrazně zvýší (Bartůněk et al., 2016). Plazma vyšetřovaného je v reakci inkubována s trombinem v přítomnosti heparinu, stanovuje se zbylý trombin (Penka a Buliková, 2009; Penka a Tesařová, 2011). Význam tohoto vyšetření je především u snížených aktivit, které mohou značit například jaterní onemocnění (Souček et al., 2011). Dále se stanovuje protein C a protein S (Vojáček a Malý, 2004).

Co se týká testu stanovení fibrinogenu, je více možností, jak jej stanovit (Souček et al., 2011; Penka et al., 2014). Tímto testem se stanovuje celkové množství fibrinogenu a výsledek je udáván v gramech/litr (Stěpanov a Studnička, 2021). Nejvíce využívanou metodou stanovení fibrinogenu je v hematologické laboratoři metoda dle Clause (Penka a Tesařová, 2011). Penka et al. (2014) zmiňuje i další metody – odvozený fibrinogen nebo imunochemické stanovení. Tímto stanovením můžeme odhalit hypofibrinogémii či afibrinogémii. Zvýšená koncentrace fibrinogenu se může objevit také v těhotenství, při zánětech, po operacích či nádorových onemocněních (Lukáš a Žák, 2022).

4.2.4 „Bed-side“ testy

Penka et al. (2014) zařazuje do této skupiny vyšetření na dobu srážlivosti plné krve jinak zvaný Lee White a tromboelastografie (TEG).

U doby srážlivosti (Lee White) měříme čas srážení od odběru nativní plné krve vyšetřovaného pacienta, vyšetření se provádí za jeho přítomnosti (Penka a Buliková, 2009). Chlumský et al. (2005) uvádí u tohoto testu fyziologické hodnoty 6–10 minut, ale Penka a Buliková (2009) a Penka et al. (2014) uvádí 6–15 minut a zmiňují, že záleží na šíři zkumavky. Metoda má nyní novou variantu, často využívanou na sálech, nazývanou jako aktivovaná doba srážení, kdy se k odebrané plné krvi přidá aktivátor koagulace a na příslušném přístroji se měří čas (Penka et al., 2014).

Tromboelastograf lze použít na operačním sále i v laboratoři a poskytuje rychlou analýzu celé krve, která poskytuje informace o tvorbě sraženiny a jejím rozpouštění (Enriquez et al., 2018). Výhodou tohoto vyšetření je snadné provedení a rychlý výsledek a nevýhodou je, že s pomocí TEG nelze například odhalit von Willebrandovu chorobu, protože není schopen zaregistrovat vazbu krevních destiček na subendotel (Penka et al., 2014).

4.3 Analyzátoři pro vyšetření hemostázy

Jedním z analyzátorů ke sledování primární hemostázy je PFA-100 (Vojáček a Malý, 2004). K vyšetření je třeba plná citrátová krev. Systém PFA-100 dokáže simulovat podmínky adheze, aktivace a agregace krevních destiček (Kutty, 2017). Přístroj používá testovací sety, které obsahují membránu s otvorem a na membráně je kolagen a ADP či kolagen a epinefrin neboli adrenalin. Je zaznamenáván takový čas, který je potřebný k vytvoření destičkové zátky (Orkin et al., 2009). Penka a Tesařová (2011) uvádí, že měření pomocí systému PFA-100 je vhodné jako předoperační screening, u tohoto vyšetření pozorujeme především prodloužení časů.

Další přístroj ke sledování primární hemostázy je založen na principu turbidimetrie a je důležitý pro vyšetření agregační schopnosti krevních destiček. Zaznamenává se změna průchodu světla, která je závislá na agregaci krevních destiček (Penka et al., 2014). Detekujeme sníženou či zvýšenou agregační odpověď krevních destiček, u výsledku je důležité eliminovat ovlivnění výsledku léky a také přihlížet k počtu krevních destiček (Penka a Tesařová, 2011). Jinou možností stanovení je metoda na principu impedance, kdy dochází ke změnám vodivosti v důsledku agregační schopnosti krevních destiček (Penka a Buliková, 2009; Penka a Tesařová, 2011).

Na optické detekci je založen systém Verify Now, který také měří agregaci destiček, přístroj je rychlý a výsledky jsou dostupné průměrně za 10 minut (Keohane et al., 2020).

U krevních destiček je možné dále vyšetřovat i jejich retrakční schopnost (Penka a Buliková, 2009).

Hemokoagulační stanovení mohou být manuální, která se dnes už téměř nevyužívají, nebo přístrojová (koagulometry). Koagulometry mohou být optické či elektromechanické. Optické metody využívají turbidimetrie či nefelometrie a elektromechanické metody se dále dělí na háčkové nebo kuličkové (Pecka, 2004). Elektromechanické koagulometry je možné rozdělit na háčkové, vibrační a kuličkové (Pecka, 2010).

5 Protrombinový test

Základní protrombinový test (PT) nazývaný také tromboplastinový čas dle Quicka, název vznikl podle autora tohoto testu Armanda Quicka (Bartůněk et al., 2016; Souček a Svačina, 2019). Test je využíván pro sledování či měření vnější a také dále společné cesty koagulační kaskády (Stěpanov a Studnička, 2021).

5.1 Odběr, princip a vyhodnocení protrombinového testu

Před laboratorním stanovením je vždy důležité dodržet preanalytickou fázi, do které je zahrnutý především správný odběr materiálu od pacienta. Odběr musí být do správné zkumavky s vhodným antikoagulačním činidlem (Dulíček, 2022). Využíváme zkumavky s antikoagulantem citrátem sodným (Wahed et al., 2020). Odebraná krev ve zkumavce, která obsahuje činidlo, se musí vždy promíchat, netřepat (Šebková a Zíma, 2020). Důležité při odběru je dodržet správný poměr citrátu a odebrané krve 1:9. Odebraný vzorek se centrifuguje a pro vyšetření se používá plazma (Lukáš et al., 2022). PT je užitečným testem k detekci získaných či dědičných defektů koagulace souvisejících s vnější cestou koagulace (Wahed et al., 2020). Jedná se o faktory FII, FV, FVII, FX a fibrinogen (Pecka, 2004).

Principem PT je stanovení doby srážení, vytvoření fibrinového vlákna po přidání vápenatých iontů a tromboplastinu k vyšetřované plazmě pacienta (Penka a Tesařová, 2011; Kittnar et al., 2020).

Vzhledem k tomu, že každá laboratoř může využívat jiný tromboplastin, je používán k interpretaci výsledku mezinárodní normalizovaný poměr INR (Kittnar et al., 2020). INR využívá mezinárodního indexu citlivosti ISI, který umožňuje měření různými PT reagensy, aby bylo dosaženo srovnatelných výsledků (Kitchen, 2018). INR se vypočítá z rovnice poměru protrombinového času plazmy pacienta ku protrombinovému času normální plazmy, obě hodnoty časů se udávají v sekundách a vše je umocněno na ISI. Mezinárodní index citlivosti ISI je poměr mezi citlivostí použitého tromboplastinu a mezinárodního standardu tromboplastinu (Marek et al., 2019).

5.2 Referenční hodnoty

Výsledky je možno udávat v sekundách, jako poměr časů R (čas testované plazmy/čas normálu) či hodnota INR. Referenční hodnoty udané v sekundách se liší podle typu použitých reagensů (Penka a Buliková, 2009). Hodnoty v sekundách by se měly pohybovat v rozmezí 10–17 sekund a hodnoty R 0,8–1,2 (Penka a Buliková, 2009;

Lukáš a Žák, 2022). INR je důležitá hodnota především v léčbě kumariny a v tomto případě se hodnota INR pohybuje podle Lukáše a Žáka (2022) v rozmezí 2,0 až 3,0, ale Penka a Buliková (2009) udávají INR při léčbě 2,0 až 4,0.

6 Cíl práce a hypotézy

6.1 Cíl práce

Cíl č. 1: Samostatně zpracovávat v hematologické laboratoři krevní vzorky zasílané z oddělení, z ambulancí, či od externích žadatelů k vyšetření protrombinového testu.

Cíl č. 2: Statisticky zhodnotit vydávané výsledky protrombinového testu z hlediska věku, pohlaví muži x ženy.

6.2 Hypotézy

Hypotéza č. 1: Protrombinový test je častěji vyšetřován starším pacientům než mladším.

Hypotéza č. 2: Protrombinový test je častěji vyšetřován ženám než mužům.

7 Metodika

V laboratoři budou vyšetřovány protrombinové testy tak, jak přicházejí z oddělení, ambulancí, či od externích žadatelů. Výběrovým souborem tedy budou prakticky všechny zpracovávané protrombinové testy, bez ohledu na věk, pohlaví, diagnózu apod. pacientů. Vznikne tak natolik velký soubor výsledků, aby bylo možno jej kvalitně statisticky zhodnotit. Soubor bude roztržěn a hodnocen podle příslušnosti k věkovým skupinám, k pohlaví, či podle toho, zda je či není pacient léčen antikoagulancii, pokud bude tato informace známa. Statistická analýza bude provedena s pomocí programu Excel.

Data ke zpracování výsledků budou shromažďována v Nemocnici Sušice na Oddělení klinické biochemie a hematologie.

7.1 *Preanalytická fáze před vyšetřením hemostázy*

První fází ke zpracování materiálu je preanalytická fáze. V laboratoři tato fáze obsahuje zpracování vzorku, čímž je přijetí a zápis vzorku spolu se žádankou, následuje centrifugace daného materiálu a další přípravy vzorku k analytickému stanovení. V preanalytické fázi, jak před koagulačním vyšetřením, tak i dalšími vyšetřeními, je nejdůležitější správný odběr krve. Chybný odběr by totiž mohl ovlivnit výsledky vyšetření. Odebrané zkumavky se vždy musí před odběrem správně popsat a to jménem, příjmením a rodným číslem, tyto údaje o pacientovi musí souhlasit se žádankou. V případě koagulačního vyšetření se odebírá do zkumavky s antikoagulantem citrátem sodným a je nutné dodržet správný poměr krve a antikoagulantu. Jedná se o zkumavky s modrým uzávěrem BD Vacutainer nebo o zkumavky se zeleným uzávěrem S-Monovette (příloha č. 3). Jak již bylo zmíněno výše, je nutností dodržet poměr 1:9, 1 díl citrátu a 9 dílů krve. Při odběru se hledí i na počet odebíraných zkumavek, zkumavka na vyšetření hemostázy se většinou neodebírá jako první, pokud jde ale pouze o vyšetření PT a žádná další vyšetření se neprovádí, jiná zkumavka se neodebírá. Ihned po odběru je nutné promíchat převrácením, ne třepáním. Následuje transport do laboratoře, dodržují se podmínky teploty, která by měla být cca 20 °C, nedává se do chladničky. Odebrané vzorky se nesmí vystavovat prudkému třepání či výkyvům teplot.

7.2 *Provedení v laboratoři*

Po transportu do laboratoře je důležité zkontrolovat, zda údaje na zkumavce a na žádance sedí a zkontrolovat vzorek, aby byl správně odebraný a nebyl sražený. Při nesrovnalosti v údajích o pacientovi, či dalších chybách souvisejících např. s nesprávným

odběrem, je možné vzorek odmítnout a dále ho nezpracovávat. V případě přijetí vzorku ke zpracování je dalším krokem centrifugace, která by především u vzorků na vyšetření hemostázy měla být 15 minut při 2500 g (příloha č. 2).

K další analýze vzorku byl využit automatický analyzátor pro krevní koagulace Sysmex CA-600 (příloha č. 4). Principem analytického stanovení na tomto analyzátoru je turbidimetrie. Vzorkem pro stanovení je plazmatická složka krve s antikoagulantem (citrát sodný). Tento analyzátor je vhodnější pro menší laboratoře, zpracuje cca 60 vzorků za hodinu.

Před analýzou vzorků je důležité zkontrolovat či připravit všechny potřebné reagensie a zkumavky k analýze PT. Reagensie, které jsou nutné ke stanovení protrombinového testu, jsou Calcium Chloride Solution (CaCl_2) a Thromborel S. Dále k čištění se využívá CA CLEANTM I, CA CLEANTM II a SAVO original.

7.3 Použité reagensie k analýze vzorků

Calcium Chloride Solution (příloha č. 5) je doplňkovou reagensií ke stanovení protrombinového testu.

Thromborel S (příloha č. 5) je lidský tromboplastin, který slouží pro stanovení protrombinového testu a pro stanovení aktivity koagulačních faktorů FII, FV, FVII a FX. Reagensie Thromborel S se před použitím musí rozpustit v 10 ml injekční vody a dále se inkubuje v termostatu po dobu 30 min, poté je připraven k použití.

CA CLEANTM II je určený k čištění pipet, není nutné jej před použitím nijak ředit. Dále je bezpodmínečně nutné používat SAVO original a to ředěné, v tomto případě bylo ředěno 10 ml SAVO original do odměrné baňky a doplněno destilovanou vodou do 100 ml.

Mimo jiné se využívá CA CLEANTM I, což je produkt určený k čištění pipet u koagulačního analyzátoru Sysmex CA-600.

Před další analýzou vzorků se každý den využívají kontrolní séra. Kontrolní séra se využívají i po každé výměně používaných reagensií. V této laboratoři se používají séra s názvem Control Plasma N (normální rozmezí hodnot) a Dade Ci-Trol 2 (pro kontrolu koagulačních testů ve středním až horním terapeutickém rozsahu při antikoagulační terapii). Kontrolní séra se před použitím musí rozpustit v destilované vodě, nechat odstát 15 minut při laboratorní teplotě a řádně promíchat. Aby bylo možné spustit analýzu vzorků, je důležité před vyšetřením odebraných vzorků zkontrolovat, zda kontrolní séra

vyšla v řádném rozmezí hodnot. Pokud je vše připraveno, mohou se spustit odebrané zcentrifugované vzorky na koagulační vyšetření.

7.4 Postup vyšetření protrombinového testu na analyzátoru Sysmex CA-600

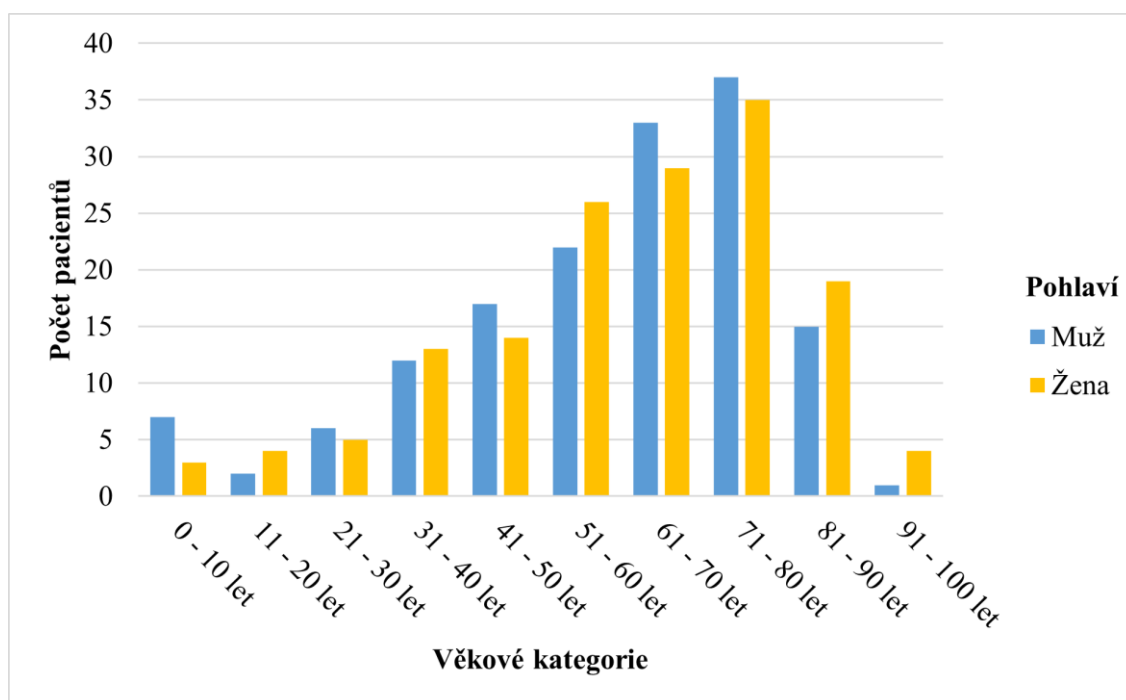
Z počátku je důležité připravit a doplnit reagentie do analyzátoru, také doplnit zkumavky. Používané reagentie jsou zmíněny výše. Kontrolní séra je nutno vytemperovat na laboratorní teplotu a promíchat před spuštěním.

Připraví se Thromborel S, Calcium Chloride Solution, ředěné SAVO original a CA CLEANTM II. Následně se spustí kontrolní séra, výsledné hodnoty kontrolních sér se kontrolují po každém jejich spuštění. Pokud tato kontrolní séra vyšla v řádném rozmezí hodnot, je možné začít s analýzou vzorků.

Vzorkem pro toto stanovení je lidská krevní plazma s citrátem sodným. Statimové vzorky mají přednost před rutinními a je nutné je předřadit. Do analyzátoru Sysmex CA-600 je možné vložit 10 odebraných zkumavek ke stanovení. Je možné stanovit nejen PT, ale i další testy, např. aPTT či fibrinogen. Tento automatický analyzátor zvládne stanovit 60 PT testů za hodinu. Po analýze jsou výsledné hodnoty INR či R (ratio) přeneseny do laboratorního informačního systému. Mimo jiné jsou výsledky dostupné i v tištěné podobě. Statimové vzorky jsou po stanovení okamžitě hlášeny. Pokud jsou hodnoty INR vyšší než 4, jsou kontrolovány opakovanou analýzou, jestliže je INR stále vyšší, vždy je výsledek hlášen na příslušné oddělení či ošetřujícímu lékaři.

8 Výsledky

K dalšímu zhodnocení výsledků protrombinového testu byl použit soubor, ve kterém je obsaženo 304 pacientů, kterým byl vyšetřován tento test. Data byla sbírána bez ohledu na diagnózu, věk či pohlaví pacienta tak, jak vzorky přicházely od externích žadatelů. U osob, kterým se vyšetřoval protrombinový test, byl do tabulky v programu Excel zaznamenán věk, pohlaví, INR a jejich léčba, pokud byla tato informace na žadance uvedena. Rozložení podle věkové kategorie a pohlaví je v grafu na obrázku 1.



Obrázek č. 1 - Počet provedených protrombinových testů dle věkových kategorií a dle pohlaví; zdroj: vlastní výzkum

Je zřejmé, že nejčastěji se protrombinový test vyšetřuje u starších pacientů, přibližně ve věku 60–80 let. Odlišnost v zastoupení pohlaví není zřejmá.

8.1 Statistické hodnocení hypotézy 1

V programu Excel byla ze souboru nasbíraných dat (tab. 7, příloha č. 1) vytvořena kontingenční tabulka, ve které jsou pozorované četnosti počtů vyšetření protrombinového testu, podle věkových skupin, které byly rozděleny do dvou kategorií, a to na starší a mladší. Rozhodnou hranicí mezi mladší a starší skupinou je věk. Do skupiny mladších pacientů jsou zařazeny osoby do 40 let včetně a u starších pacientů osoby od 41. roku.

Tabulka č. 1 - Pozorované četnosti počtů vyšetření protrombinového testu podle věkové kategorie

Věková kategorie	Vyšetřovaní pacienti	
	Počet	procenta
Mladší	52	17 %
Starší	252	83 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní výzkum

Celkový počet pacientů s vyšetřením protrombinového testu je 304. Z tohoto celku byl vypočten počet testů podle věkové kategorie mladší a starší. Počet PT testů v mladší kategorii je 52, procentuálně 17 % z celkového počtu testů. Ve starší kategorii je to 252 testů, procentuálně 83 %.

Podle této tabulky se dále zpracovala kontingenční tabulka s očekávanými četnostmi (tab. 2), poté byl z očekávaných četností vypočten chí kvadrát test. Očekávané četnosti byly spočítány v programu Excel.

Tabulka č. 2 – Očekávané četnosti počtů vyšetření protrombinového testu podle věkové skupiny mladší a starší

Věková kategorie	Vyšetřovaní pacienti	
	počet	procenta
Mladší	152	50 %
Starší	152	50 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní výzkum

Z pozorovaných a očekávaných četností je možné dále provést chí kvadrát test v programu Excel. Pozorované četnosti byly pomocí testu chí kvadrát srovnány s očekávanými četnostmi, které reprezentují nulovou hypotézu H_0 : „Zastoupení věkových kategorií se u pacientů, kterým je vyšetřován PT, neliší“. Dosažená hladina významnosti byla $p < 0,1 \%$, můžeme tudíž tuto nulovou hypotézu zamítnout. Přijímáme alternativní hypotézu: „Zastoupení věkových kategorií se u pacientů, kterým je vyšetřován PT, liší“ – potvrdilo se, že protrombinový test je častěji vyšetřován starším pacientům než mladším.

8.2 Statistické hodnocení hypotézy 2

V další části byla vytvořena tabulka (tab. 3) z nasbíraného souboru dat, která uvádí pozorované četnosti vyšetřovaných protrombinových testů podle pohlaví. V tomto souboru dat je počet PT testů stejný jak u žen, tak i u mužů. Provedených testů bylo celkem 304, z toho 152 u žen (procentuálně 50 %) a 152 (procentuálně 50 %) u mužů.

Tabulka č. 3 – Pozorované četnosti všech vyšetřených PT testů podle pohlaví

Pohlaví	Vyšetřovaní pacienti	
	počet	procento
Žena	152	50 %
Muž	152	50 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní výzkum

Následně byla zpracována v programu Excel tabulka (tab. 4) očekávaných četností. Počet očekávaných četností provedených PT testů u žen je tedy 152 (procentuálně 50 %) a u mužů je také 152 (procentuálně 50 %).

Tabulka č. 4 – Očekávané četnosti všech vyšetřených PT testů podle pohlaví

Pohlaví	Vyšetřovaní pacienti	
	počet	procento
Žena	152	50 %
Muž	152	50 %
Celkem	304	100 %

Zdroj: vlastní výzkum

Je zřejmé, že mezi provedenými PT testy bylo pohlaví zastoupeno přesně v poměru 1:1.

Jelikož pozorované zastoupení pohlaví přesně odpovídá očekávaným počtům při platnosti nulové hypotézy (H_0 : „Zastoupení pohlaví se u pacientů, kterým je vyšetřován PT, neliší“), není překvapením, že dosažená hladina významnosti p je přesně 100 %. Nemůžeme tudíž zamítnout nulovou hypotézu ve prospěch alternativní hypotézy – Protrombinový test není častěji vyšetřován ženám než mužům.

8.3 Závislosti hodnoty INR na léčbě pacienta

Dále byla zpracována tabulka pozorovaných četností závislosti INR na léčbě pacienta. INR hodnota se uvádí především u pacientů léčených kumariny, též se vydává i pacientů neléčených. Pro další porovnání byla hodnota INR použita u všech pacientů léčených i neléčených. Z těchto hodnot byli vyřazeni pacienti, kterým léčba na žádance nebyla uvedena. Soubor s uvedenou informací o léčbě obsahoval 221 pacientů z celkového počtu 304 pacientů.

Normální hodnoty INR se pohybují v rozmezí 0,8–1,2. Naměřené hodnoty INR byly z tohoto důvodu kategorizovány do dvou skupin, $\leq 1,2$ a $> 1,2$. Zastoupení těchto kategorií v závislosti na ne/přítomnosti léčby uvádí tabulka 6.

Tabulka č. 5 – Pozorované četnosti závislosti INR na léčbě pacienta

Pozorované četnosti			
INR	Léčba		Celkem
	ano	Ne	
$\leq 1,2$	4	134	138
$> 1,2$	83	0	83
Celkem	87	134	221

Zdroj: vlastní výzkum

K výčtu byla v programu Excel použita funkce COUNTIFS z počtu 221 pacientů s uvedenou léčbou.

Počet pacientů s hodnotou INR menší a rovno 1,2, u nichž léčba byla uvedena na žádance, je 4, u neléčených pacientů je výčet pozorovaných četností 134. U pacientů s uvedenou léčbou a hodnotou INR větší než 1,2 je 83. U pacientů neléčených se nevyskytovala hodnota INR vyšší než 1,2.

Z pozorovaných četností byla dále vytvořena tabulka očekávaných četností závislosti INR na léčbě pacienta. Tato tabulka byla vypočítána s pomocí programu Excel, kdy bylo využito matice, ve které byly vynásobeny celkové součty řádků v pozorovaných četnostech s celkovými součty sloupců v pozorovaných četnostech a vyděleno celkovým počtem pacientů, u kterých byla uvedena informace o léčbě pacienta.

Tabulka č. 6 – Očekávané četnosti závislosti INR na léčbě pacienta

Očekávané četnosti			
INR	Léčba		Celkem
	ano	ne	
$\leq 1,2$	54,3	83,7	138
$> 1,2$	32,7	50,3	83
Celkem	87	134	221

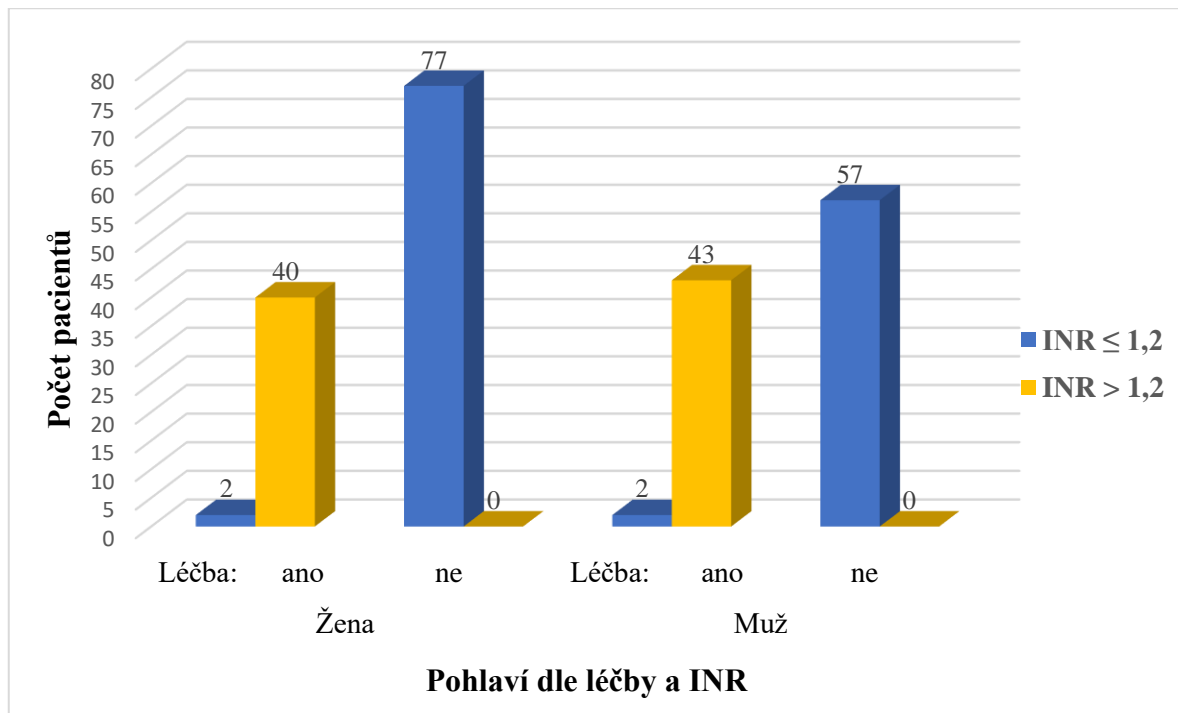
Zdroj: vlastní výzkum

Z tabulek č. 5 a č. 6 byl následně proveden chí kvadrát test. Chí kvadrát test byl vypočten z pozorovaných četností a očekávaných četností s pomocí programu Excel vzorcem CHITEST. Výsledkem je dosažená hladina významnosti (p). Hladina významnosti (p) pro toto srovnání je $< 0,1$ %. Hladina významnosti (p) je v tomto případě < 5 %, proto se přijímá alternativní hypotéza: „Hodnota INR závisí na tom, zda je pacient léčen či ne“. Můžeme tudíž zamítnout testovanou H_0 : „Zastoupení kategorií INR není závislé na léčbě pacientů“.

Z 221 pacientů, kterým byl vyšetřován protrombinový test a byla u nich uvedena informace o léčbě, byl vytvořen níže zobrazený graf. Z grafu je možné pozorovat počet pacientů, kterým byl vyšetřován protrombinový test dle pohlaví muži x ženy a dle jejich léčby spolu s hodnotou INR.

Počet žen, kterým byl vyšetřován tento test a byla u nich uvedena informace o léčbě, byl 119. Z toho 42 žen bylo léčeno antikoagulancii, z nichž pouze 2 měly hodnotu $INR \leq 1,2$. Celkový počet mužů, u nichž byl proveden protrombinový test, činil 102, z čehož bylo 45 mužů léčených antikoagulancii a stejně jako u žen byli pouze 2 léčení muži, kteří měli hodnotu $INR \leq 1,2$.

Je zde viditelný poměr mezi léčenými a neléčenými ženami a muži. V případě léčených pacientů u žen i mužů je poměr téměř stejný.



Obrázek č. 2 - Graf počtu provedených PT testů dle pohlaví, léčby a hodnoty INR

9 Diskuze

V této bakalářské práci bylo jedním ze stanovených cílů především zpracovat v hematologické laboratoři všechny krevní vzorky k vyšetření protrombinového testu. Dalším cílem bylo statistické zhodnocení vydávaných výsledků protrombinového testu. V hematologické laboratoři byl nasbírán takový soubor dat, tj. 304 pacientů, aby bylo možné jej statisticky zhodnotit dle stanovených cílů. Vzorky na vyšetření protrombinového testu nebyly nijak vybírány, do souboru dat byly zaznamenány všechny zpracované vzorky bez ohledu na diagnózu, věk či pohlaví pacienta. Dále tyto výsledky byly třízeny tak, aby bylo možné je zhodnotit z hlediska věkové kategorie, mezi mladší a starší věk, a z hlediska pohlaví, a to na ženy a muže.

Celkový soubor dat obsahoval 304 pacientů. Tito pacienti byli rozděleni do věkové kategorie na mladší a starší, dle věkové hranice 40 let. Ve věkové kategorii mladších, do 40 let včetně, byl vyšetřován protrombinový test 52 pacientům (tj. 17 %) a ve věkové kategorii starších, nad 40 let, byl tento test vyšetřován 252 pacientům (tj. 83 %). Z těchto dat vychází, že pacientů, kterým byl vyšetřován protrombinový test, bylo téměř 5krát více ve věkové kategorii starších. Počty vyšetřovaných pacientů rozdělených dle věkových kategorií jsou graficky znázorněny ve výsledcích. Jacobs et al. (2019) zmiňuje, že hyperkoagulační stavy převládají u starších dospělých ve spojení s traumaty, malignitami, chirurgickými zákroky apod. Procházka a Orel (2021) definují starší dospělost od 45 let do 65 let věku. Z těchto tvrzení lze odvodit, že pacienti s hyperkoagulačními stavy se nejčastěji vyskytují ve věku 45 až 65 let. Tato tvrzení by tedy odpovídala výsledku z kontingenčních tabulek s použitím chí kvadrát testu - starším pacientům se protrombinový test vyšetřuje častěji než mladším pod 40 let. Ale pro upřesnění byl vytvořen graf a nejvíce provedených testů se dle zpracovaného grafu vyskytovalo ve věkových kategoriích 60–80 let. V další studii je sledována spojitost výskytu trombotických kardiovaskulárních onemocnění se zvyšujícím se věkem, jako průměrný věk pacientů postižených těmito chorobami uvádí u mužů 65 let a více, u žen 72 let a více (Galdi et al., 2021). Delimpalta a Pochietti (2017) ve svém článku také zmiňují, že incidence žilního tromboembolismu se zvyšuje s věkem a udávají více než 21 % pacientů nad 65 let, u kterých se vyskytnou trombotické komplikace. Tato tvrzení by mohla znamenat, že pokud pacienti nad 65 let mají větší pravděpodobnost vzniku hyperkoagulačního stavu, bude se mezi nimi nacházet více těch, kteří po tromboembolické příhodě potřebují léčbu antikoagulancii, a tedy i kontrolu

protrombinového testu. To by mohl být důvod pro častější vyšetření protrombinového testu u starších pacientů.

Další analýza byla zaměřena na to, zda chodí na vyšetření protrombinového testu častěji ženy než muži. Jak již bylo zmíněno, soubor použitý k analýze obsahoval 304 pacientů, z nichž bylo 152 mužů a 152 žen. Závěrem této práce je, že jsou vyšetřována obě pohlaví stejně. Lind et al. (2022) ve svém článku zmiňuje, že různé studie prokázaly, že výskyt tromboembolických příhod je podobný jak u žen, tak u mužů. Roach et al. (2014) tvrdí, že u obou pohlaví záleží především na genetických a rizikových faktorech, které způsobují trombotické či trombofilní stavy. Z těchto studií a článku je zřejmé, že riziko vzniku trombóz či recidivujících trombóz je stejné jak u mužů, tak i u žen, ale je důležité brát ohled i na ostatní příčiny vzniku poruchy u obou pohlaví. Lze říci, že protrombinový test se tedy pravděpodobně vyšetřuje u žen i mužů ve stejné míře. Ve vytvořeném grafu je vidět, že PT byl vyšetřován u mužů i žen v různých věkových kategoriích téměř ve stejném poměru v rámci pohlaví.

Mimo jiné, Bleker et al. (2014) vypichuje ve své studii, že ženy v reprodukčním věku, od puberty do menopauzy, mají vyšší riziko vzniku trombotického stavu z důvodu hormonální antikoncepce či těhotenství, tzn., že ženy jsou během těchto let vystaveny vyššímu riziku než muži. Ale Lind et al. (2022) zmiňuje, že muži mají celkově vyšší riziko trombotického stavu než ženy, a to i když zohlední faktory postihující ženy během reprodukčního věku.

Dále se z výsledného souboru dat potvrdilo, že hodnota INR se zvyšuje v závislosti na léčbě antikoagulancii. U pacientů neléčených se výsledek protrombinového testu může udávat jako ratio R, tak i hodnotou INR. Pro srovnání výsledků zde byla použita hodnota INR.

Pokud jde jen o podání Warfarinu, léčba je pomalejší a plynulejší a INR je vyhodnoceno cca 5. den od první dávky. Také záleží, jakou rychlostí je Warfarin metabolizován (Dulíček, 2022). Pokud pacient reaguje na léčbu správně, tak se INR pohybuje v rozmezí kolem 2,0 až 3,0. Pokud ovšem nedochází ke zvýšení INR v důsledku léčby, je nutné podat větší dávku antikoagulancia (Goldman a Schafer, 2019). Důležité je poté ovšem hlídat stabilitu výsledků. Vzhledem k tomu, že INR závisí na dávce antikoagulancia podaného pacientovi, lze vyhodnotit, že hodnota INR se zvyšuje v závislosti na léčbě. Pacienti s náhradou srdeční chlopně mají jiné terapeutické rozmezí, a to je též důležité udržovat. Hodnota INR u těchto pacientů by se měla pohybovat v rozmezí 3,5–4,5 (Marek et al., 2019). Starší pacienti jsou citlivější na Warfarin, a proto

tyto osoby vyžadují nižší dávky, aby bylo dosaženo terapeutického rozmezí (Goldman a Schafer, 2019). Udržení terapeutického rozmezí je důležité především z důvodu minimalizace krvácení (Sidawy a Perler, 2018). Shikdar et al. (2018) ve svém článku popisuje, že hladina INR pod cílovým rozmezím je spojena s vyšším výskytem trombózy a výzkumy prokazují, že riziko recidivujícího žilního tromboembolismu je právě v souvislosti s hladinou INR.

10 Závěr

Bakalářská práce na téma „Protrombinový test a zhodnocení jeho výsledků“ měla stanovené 2 cíle a 2 hypotézy.

Prvotní stanovený cíl bylo zpracovat krevní vzorky, které byly zaslané z oddělení, z ambulancí či byly přijaty od externích žadatelů a byly určeny k vyšetření protrombinového testu. Druhým cílem bylo statisticky zhodnotit výsledky protrombinového testu z hlediska pohlaví či věku. Zpracování krevních vzorků k vyšetření protrombinového testu v hematologické laboratoři je podrobně sepsáno v metodické části této práce. V části statistického zhodnocení výsledků protrombinových testů byly u pacientů použity a do tabulky zpracovány pouze informace o pohlaví, věku, výsledné hodnoty INR a informace o léčbě, pokud byla na žádance uvedena. Oba cíle této práce byly splněny.

Jedna ze stanovených alternativních hypotéz zněla: „Protrombinový test je častěji vyšetřován starším pacientům než mladším“. K přijetí či zamítnutí této hypotézy, ve prospěch nulové hypotézy, bylo nutné vytvořit tabulky pozorovaných a očekávaných četností. V tabulkách byli pacienti rozděleni podle věkových kategorií na starší a mladší z celkového souboru 304 vyšetřovaných pacientů. Z výsledků vychází, že byl vyšetřován protrombinový test 52 (tj. 17 %) pacientům mladším do 40 let včetně a 252 (tj. 83 %) pacientům starším nad 40 let. Z těchto četností byla vytvořena tabulka očekávaných četností. Pozorované i očekávané četnosti byly dále srovnány pomocí chí kvadrát testu, jehož výsledkem je dosažená hladina významnosti (p). V případě této analýzy byla přijata stanovená alternativní hypotéza a to, že protrombinový test je častěji vyšetřován starším pacientům než mladším. Různé studie dokazují, že s vyšším věkem stoupá riziko trombotických komplikací, a i to může být důvodem, proč se u starších pacientů tento test vyšetřuje častěji.

Dalším bodem bylo statisticky zhodnotit druhou stanovenou hypotézu „Protrombinový test je častěji vyšetřován ženám než mužům“. Postup byl stejný jako u první hypotézy. Byly vytvořeny kontingenční tabulky očekávaných a pozorovaných četností. V tomto případě byl vyšetřen protrombinový test 152 ženám a 152 mužům. V tomto případě nebylo možné zamítnout alternativní hypotézu ve prospěch nulové, protože dosažená hladina významnosti p je přesně 100 %.

Informace o věku a pohlaví pacientů posloužily ke srovnání vyšetřených protrombinových testů v souvislosti s pohlavím rozdělených do věkových kategorií

po 10 letech, což je zobrazené pro lepší přehlednost v grafu. Z grafu je možné vidět, že pacientům ve věku 60–80 let byl protrombinový test vyšetřován nejvíce, v pohlaví nejsou značné rozdíly.

Dále bylo předpokládáno, že pacienti, kteří mají uvedenou léčbu, budou mít jiné výsledné hodnoty INR. Hodnota INR by měla vzrůstat v závislosti na léčbě. U léčených pacientů by tedy měla být vyšší než u pacientů zdravých. Referenční rozmezí pro neléčené pacienty je 0,8–1,2. Z literatury je známo, že referenční rozmezí hodnot pro terapii antikoagulancii je 2,0–3,0, výjimku tvoří pacienti s náhradou srdeční chlopně. Z vytvořených výsledků pozorovaných a očekávaných četností byl vypočítán chí kvadrát test, jehož hladina významnosti p v tom případě byla $< 0,1 \%$. Z tohoto důvodu byla zamítnuta nulová hypotéza a přijata alternativní hypotéza: „Hodnota INR závisí na tom, zda je pacient léčen či ne“.

Všechny cíle práce a hypotézy v této práci byly splněny.

Tato bakalářská práce byla zaměřena na hemostázu, zpracování vzorku k vyšetření protrombinového testu, následnou analýzu vzorku a zhodnocení výsledků testu ve spojení s věkem a pohlavím. Trombofilní a trombotické příhody jsou tématem dnešní moderní doby. Tyto příhody jsou spojené s velkým množstvím rizikových faktorů, se kterými se každý setkává dnes a denně. Po těchto příhodách je důležitá především kontrola úspěšnosti léčby antikoagulancii za pomoci protrombinového testu. Protrombinový test ale není využíván pouze ke kontrole léčby pacientů, ale i z důvodu prevence krvácivých stavů před chirurgickými zákroky apod.

Výsledky z tohoto výzkumu by mohly posloužit k dalším výzkumným účelům či jako informační zdroj.

11 Seznam literatury

1. BANASIK, J., 2022. *Pathophysiology*. 7th ed. St. Louis: Elsevier. 1 216 p. ISBN 978-0-323-76155-0.
2. BARASH, P.G. et al., 2009. *Handbook of clinical anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer – Lippincott Williams and Wilkins. 1 146 p. ISBN 9780781789486.
3. BARTŮNĚK, P. a kol., 2016. *Vybrané kapitoly z intenzivní péče*. Praha: Grada Publishing. 752 s. ISBN 978-80-247-4343-1.
4. BLEKER, S.M., COPPENS, M., MIDDELDORP, S., 2014. *Sex, thrombosis and inherited thrombophilia*. 28(3), 123-133. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.005.
5. CIESLA, B., 2018. *Hematology in practice*. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company. 432 p. ISBN 978-0-80-366824-9.
6. DELIMPALTA, C., PONCHIETTI, L., 2017. Thromboprophylaxis in Elderly Surgical Patients: Current State and Future Considerations. *Chirurgia*. 112(6), 664-672. DOI: 10.21614/chirurgia.112.6.664.
7. DELOUGHERY, T.G., 2019. *Tests of Hemostasis and Thrombosis*. In: DELOUGHERY, T.G. (ed). *Hemostasis and Thrombosis*. 4th ed. Cham: Springer. 236 p. ISBN 978-3-030-19329-4.
8. DOLEŽAL, M., 2022. *Farmaceutická chemie léčiv působících na kardiovaskulární, trávicí a vylučovací systém*. Praha: Karolinum. 320 s. ISBN 978-80-246-5102-6.
9. DULÍČEK, P., 2022. *Poruchy hemostázy v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing. 280 s. ISBN 978-80-271-3337-6.
10. DYLEVSKÝ, I., 2009. *Funkční anatomie*. Praha: Grada Publishing. 544 s. ISBN 978-80-247-3240-4.
11. EGBERG N., BLOMBACK M., 2014. *Coagulation Testing: Basic and Advanced Clinical Laboratory Tests*. In: SABA, H.I., ROBERTS, H.R., (eds.). *Hemostasis and Thrombosis: Practical Guidelines in Clinical Management*. Hoboken: Wiley-Blackwell. 344 p. ISBN 978-0-470-67050-7.
12. ENRIQUEZ L., LESSERSON L., WEITZEL N., 2018. Coagulation Monitoring. In: KAPLAN, J.A. (ed). *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia for Cardiac Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier. 888 p. ISBN 978-0-323-49798-5.
13. GALDI, F., PEDONE, C., INCALZI, R.A., 2021. *Thromboembolic disease: a geriatric syndrome*. 69(1), 68-78. DOI: 10.36150/2499-6564-437.

14. GOLDMAN, L., SCHAFER, A.I., 2019. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Amsterdam: Elsevier. 2 944 p. ISBN 9780323532662.
15. HÁJEK, Z., ČECH, E., MARŠÁL, K., 2014. *Porodnictví*. 3., přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 580 s. ISBN 978-80-247-4529-9.
16. HOLINSTAT, M., 2017. Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*. 36(2), 195-198. doi: /10.1007/s10555-017-9677-x
17. CHLUMSKÝ, J., 2005. *Antikoagulační léčba*. Praha: Grada Publishing. 224 s. ISBN 80-247-9061-0.
18. IHNÁT, P., 2017. *Základní chirurgické techniky a dovednosti*. Praha: Grada Publishing. 152 s. ISBN 9788027103348.
19. JACOBS L.G., KAPLAN B.J., JAIN R., 2019. *Venous thromboembolic disease in older adults*. In: ARONOW, W.S., FLEG, J.L., RICH, M.W., (eds.). *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. 6th ed. Boca Raton: CRC Press, 664 p. ISBN 9781351364911.
20. KEOHANE, E.M., OTTO, C.N., WALENGA, J.M., 2020. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*. 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier. 904 p. ISBN 978-0-323-53045-3.
21. KITCHEN, P.D., 2018. *Point of Care Testing*. In: THACHIL, J., BAGOT, C. (eds.). *Handbook of Venous Thromboembolism*. Hoboken: Wiley-Blackwell. 344 p. ISBN 978-1-119-09557-6.
22. KITTNAR, O. a kol., 2020. *Přehled lékařské fyziologie*. Praha: Grada Publishing. 344 s. ISBN 978-80-271-1025-4.
23. KITTNAR, O., MLČEK, M., 2021. *Regulace v lékařské fyziologii*. Praha: Grada Publishing. 328 s. ISBN 978-80-271-1240-1.
24. KUBISZ, P., 2006. *Hematológia a transfuziologie*. Praha: Grada Publishing. 324 s. ISBN 80-247-1779-4.
25. KUTTY K. P., 2017. *Qualitative Platelet Disorders*. In: LOKESHWAR, M.R. et al., (eds.). *Fetal & Neonatal Hematology, Oncology and Immunology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. 470 p. ISBN 978-93-86322-76-0.
26. KVASNIČKA, J., SEIFERT, B., 2018. *Antitrombotická prevence a léčba v primární péči: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství. Doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře. 36 s. ISBN 978-80-88280-08-8.

27. LIND, M.M. et al., 2022. *Incidence and risk factors of venous thromboembolism in men and women*. 214(2022), 82-86. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.04.014.
28. LIPPI, G., FAVALORO, E., 2018. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 56(7), 1035-1045. doi: 10.1515/cclm-2017-1205.
29. LUKÁŠ, K., KAUTZNER, J., HOCH, J., 2022. *Bolest na hrudi*. Praha: Grada Publishing. 688 s. ISBN 978-80-271-3099-3.
30. LUKÁŠ, K., ŽÁK, A., 2022. *Chorobné znaky a příznaky: Diferenciální diagnostika*. 2., přepr. a aktual. vyd. Praha: Grada Publishing. 328 s. ISBN 978-80-271-2576-0.
31. MAČÁK, J., MAČÁKOVÁ, J., DVOŘÁČKOVÁ, J., 2012. *Patologie*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 347 s. ISBN 978-80-247-3530-6.
32. MALÝ, J., MATÝŠKOVÁ, M., PENKA, M., 2005. *Antikoagulační léčba: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Doporučené postupy pro praktické lékaře. 6 s. ISBN 80-903573-6-9.
33. MAREK, J. a kol., 2019. *Markova farmakoterapie vnitřních nemocí*. 5., zcela přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 896 s. ISBN 978-80-247-5078-1.
34. MARTÍNKOVÁ, J., 2018. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2., přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 520 s. ISBN 978-80-247-4157-4.
35. MICHÁLEK, P. a kol., 2012. *Anestezie a pooperační péče v cévní chirurgii*. Praha: Galén. 444 s. ISBN 978-80-726-2891-9.
36. MOUREK, J., 2012. *Fyziologie – Učebnice pro studenty zdravotnických oborů*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 222 s. ISBN 978-80-247-3918-2.
37. MURANO, G., BICK, R.L., 2019. *Basic Concepts of Hemostasis and Thrombosis*. Boca Raton: CRC Press. 304 s. ISBN 978-0-367-20131-9.
38. NAVRÁTIL, L. a kol., 2017. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*: 2., přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 560 s. ISBN 978-80-271-0210-5.
39. OPAVSKÝ, J., 2021. *Farmakologie pro fyzioterapeuty: průvodce vybranými kapitolami s ukázkami léčivých přípravků*. Olomouc: Univerzita Palackého. 218 s. ISBN 978-80-244-5869-4.
40. OREL, M., 2019. *Anatomie a fyziologie lidského těla: Pro humanitní obory*. Praha: Grada Publishing. 448 s. ISBN 978-80-271-0531-1.
41. ORKIN, S.H. et al., 2009. *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 1 841 p. ISBN 978-1-4160-3430-8.

42. PAUL, A. et al., 2021. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. Singapore: Springer. 1 175 p. ISBN 978-981-33-6008-2.
43. PECKA, M., 2004. *Laboratorní hematologie v přehledu: Fyziologie a patofyziologie hemostázy*. Český Těšín: FINIDR. 304 s. ISBN 80-86682-03-X.
44. PECKA, M., 2010. *Praktická hematologie: laboratorní metody*. Český Těšín: Infiniti art. 343 s. ISBN 978-80-903871-9-5.
45. PENKA, M. a kol., 2014. *Krvácení*. Praha: Grada Publishing. 336 s. ISBN 9788024706894.
46. PENKA, M., BULIKOVÁ, A., 2009. *Neonkologická hematologie*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 248 s. ISBN 978-80-247-2299-3.
47. PENKA, M., TESAŘOVÁ, E., 2011. *Hematologie a transfúzní lékařství I*. Praha: Grada Publishing. 488 s. ISBN 978-80-247-3459-0.
48. PROCHÁZKA, R., OREL, M., 2021. *Vývojová neuropsychologie*. Praha: Grada Publishing, 224 s. ISBN 978-80-271-3080-1.
49. ROACH, R.E.J., CANNEGIETER, S.C., LIJFERING, W.M., 2014. *Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment*. 12(10), 1593-1600. DOI: /10.1111/jth.12678.
50. ROKYTA, R. a kol., 2015. *Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing. 712 s. ISBN 978-80-247-4867-2.
51. SALAJ, P., 2017. *Poruchy hemostázy*. Praha: Maxdorf. Jessenius. 102 s. ISBN 978-80-7345-513-2.
52. SHIKDAR, S., VASHISHT, R., BHATTACHARYA, P.T., 2018. *International Normalized Ratio (INR)* [online]. In: StatPearls Publishing [cit. 2023-4-27]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/23628/>
53. SIDAWY, B.A., PERLER, A.P., 2018. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2 736 p. ISBN 9780323581301.
54. SILBERNAGL, S., LANG, F., 2010. *Color atlas of pathophysiology*. 2nd ed. New York: Thieme. 448 p. ISBN 978-3-13-116552-7.
55. SOUČEK, M., SVAČINA, P., 2019. *Vnitřní lékařství v kostce*. Praha: Grada Publishing. 464 s. ISBN 978-80-271-2289-9.
56. SOUČEK, M., ŠPINAR, J., VORLÍČEK, J., 2011. *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada Publishing. 1 788 s. ISBN 978-80-247-2110-1.

57. STĚPANOV, A., STUDNIČKA, J., 2021. *Oční projevy systémových onemocnění*. Praha: Grada Publishing. 264 s. ISBN 978-80-271-1683-6.
58. ŠEBKOVÁ, A., ZÍMA, Z., 2020. *Praktické dětské lékařství*. Praha: Grada Publishing. 616 s. ISBN 978-80-271-1200-5.
59. ŠEBLOVÁ, J. a kol., 2018. *Urgentní medicína v klinické praxi lékaře*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 492 s. ISBN 978-80-271-0596-0.
60. ŠPINAR, J. a kol., 2017. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 3., přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing. 256 s. ISBN 978-80-247-4713-2.
61. VEVERKOVÁ, E. a kol., 2019. *Ošetrovatelské postupy pro zdravotnické záchranáře II*. Praha: Grada Publishing. 192 s. ISBN 978-80-271-2099-4.
62. VOJÁČEK, J., MALÝ, M., 2004. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing. 276 s. ISBN 80-247-0501-X.
63. VOKURKA, M., 2019. *Patofyziologie pro nelékařské směry*. 4., upravené vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. 306 s. ISBN 978-80-246-3563-7.
64. WAHED, A., QUESADA, A., DASGUPTA, A., 2020. *Hematology and coagulation: a comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier. 324 s. ISBN 978-0-12-814964-5.

12 Seznam příloh a obrázků

12.1 Seznam obrázků

Obrázek č. 1 - Počet provedených protrombinových testů dle věkových kategorií a dle pohlaví; zdroj: vlastní výzkum 32

Obrázek č. 2 - Graf počtu provedených PT testů dle pohlaví, léčby a hodnoty INR 37

12.2 Seznam příloh

Příloha č. 1 - Data vyšetřovaných pacientů; zdroj: vlastní 49

Příloha č. 2 - Používaná centrifuga; zdroj: vlastní 56

Příloha č. 3 - Zkumavky k odběru na koagulační vyšetření, modrá BD Vacutainer, zelená S-Monovette; zdroj: vlastní 56

Příloha č. 4 - Automatický analyzátor pro koagulační vyšetření Sysmex CA-600; zdroj: vlastní 57

Příloha č. 5 - Reagencie Thromborel S, Reagencie Calcium Chloride Solution; zdroj: vlastní 57

13 Přílohy

Příloha č. 1 - Data vyšetřovaných pacientů; zdroj: vlastní

MUŽ/ŽENA	VĚK	INR	LÉČENÝ/NELEČENÝ	LÉČBA
ŽENA	85	2,69	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	83	2,34	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	74	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	71	0,99	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	69	2,21	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	68	1,10	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	60	1,00	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	33	1,05	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	5	1,08	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	80	1,59	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	76	1,14	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	36	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	6	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	5	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	5	1,11	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	73	1,11	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	73	1,02	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	64	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	48	1,63	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	67	2,52	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	43	1,07	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	72	1,08	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	39	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	43	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	73	1,10	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	25	1,00	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	48	1,71	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	72	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	64	2,80	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	81	0,99	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	74	0,98	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	67	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	73	1,05	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	64	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	82	2,44	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	68	1,07	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	51	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	44	1,05	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	70	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	85	1,84	ANO	JE ZNÁMO

ŽENA	83	3,33	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	34	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	37	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	90	0,97	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	29	1,05	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	8	1,20	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	74	1,11	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	73	3,41	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	80	2,43	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	48	1,18	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	45	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	56	0,98	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	63	0,96	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	74	2,53	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	47	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	70	2,51	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	24	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	45	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	74	0,96	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	54	0,95	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	9	1,16	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	73	1,05	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	52	1,11	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	71	0,97	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	76	1,09	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	68	1,76	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	73	1,05	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	80	1,26	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	78	2,74	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	60	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	30	1,03	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	57	3,74	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	64	2,30	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	70	2,12	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	69	2,46	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	62	1,03	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	76	1,08	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	69	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	47	1,08	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	58	0,96	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	73	1,06	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	47	1,05	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	30	1,11	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	2	1,04	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	87	1,18	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	71	1,26	NE	NENÍ ZNÁMO

ŽENA	68	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	41	1,03	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	89	1,90	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	92	1,46	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	92	2,45	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	70	2,53	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	26	1,08	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	62	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	71	1,07	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	72	3,80	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	64	1,04	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	70	1,09	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	76	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	67	1,78	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	73	1,10	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	49	1,36	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	28	1,14	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	83	1,95	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	75	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	83	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	76	2,36	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	68	1,05	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	64	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	74	2,40	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	67	2,24	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	38	0,95	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	71	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	78	1,27	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	56	1,05	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	55	2,81	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	75	1,94	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	94	1,07	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	67	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	52	0,98	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	61	0,93	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	59	1,15	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	75	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	57	0,92	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	38	1,07	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	60	1,12	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	85	3,44	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	35	0,96	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	64	1,09	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	58	1,05	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	57	1,15	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	46	1,00	NE	JE ZNÁMO

ŽENA	92	2,35	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	57	1,07	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	75	2,10	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	88	3,98	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	85	2,14	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	80	1,08	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	77	1,69	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	76	1,13	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	73	2,91	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	63	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	63	1,69	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	45	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	60	1,10	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	21	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	67	1,09	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	57	2,10	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	14	1,13	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	82	3,56	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	79	1,95	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	78	1,78	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	75	1,22	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	74	1,26	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	64	1,05	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	58	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	55	1,69	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	53	0,98	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	53	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	48	0,96	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	46	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	88	2,56	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	83	0,99	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	75	2,78	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	71	1,96	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	69	1,04	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	64	1,06	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	52	1,34	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	31	1,06	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	83	2,53	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	80	1,95	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	52	1,00	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	83	1,69	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	82	1,16	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	57	0,93	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	55	0,95	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	48	0,99	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	45	1,02	NE	NENÍ ZNÁMO

ŽENA	78	1,08	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	77	0,97	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	46	0,98	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	32	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	74	1,32	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	72	2,28	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	67	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	67	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	63	0,97	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	54	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	49	1,10	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	36	1,06	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	11	1,11	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	41	1,07	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	39	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	51	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	65	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	31	1,08	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	77	1,43	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	42	1,03	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	55	1,06	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	19	1,13	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	22	0,96	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	55	1,06	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	54	0,89	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	62	1,05	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	85	1,95	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	87	1,73	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	65	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	80	2,38	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	68	0,99	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	59	0,94	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	51	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	5	0,92	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	68	0,91	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	38	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	37	1,01	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	49	0,95	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	44	0,91	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	38	0,95	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	54	1,01	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	69	1,08	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	87	1,16	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	66	3,29	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	77	2,48	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	63	0,95	NE	JE ZNÁMO

ŽENA	43	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	35	0,96	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	34	0,88	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	77	2,20	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	39	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	56	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	51	1,68	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	16	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	69	1,20	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	68	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	83	1,17	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	80	3,66	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	69	1,03	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	31	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	68	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	89	3,58	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	22	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	57	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	41	1,01	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	72	1,03	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	37	1,08	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	76	2,29	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	51	0,92	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	57	0,97	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	80	2,00	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	72	1,59	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	17	1,13	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	90	2,80	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	86	2,52	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	82	1,78	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	71	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	39	1,01	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	16	1,04	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	89	2,50	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	37	0,95	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	71	3,10	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	53	2,31	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	7	1,09	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	71	1,13	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	66	0,95	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	69	0,93	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	3	0,98	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	68	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	61	1,03	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	72	2,12	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	70	0,98	NE	NENÍ ZNÁMO

ŽENA	90	2,54	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	52	1,04	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	35	1,04	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	51	0,99	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	68	1,12	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	54	0,97	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	43	0,90	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	53	1,03	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	69	1,12	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	56	0,95	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	79	3,32	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	35	0,92	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	50	1,00	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	65	2,87	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	69	2,73	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	76	3,02	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	80	1,14	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	87	1,79	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	83	2,48	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	81	1,26	ANO	JE ZNÁMO
MUŽ	60	1,15	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	88	1,79	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	93	1,68	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	46	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	70	0,99	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	77	1,26	NE	NENÍ ZNÁMO
ŽENA	72	1,05	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	44	2,23	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	79	1,00	NE	NENÍ ZNÁMO
MUŽ	73	1,99	ANO	JE ZNÁMO
ŽENA	68	1,02	NE	JE ZNÁMO
ŽENA	52	1,01	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	22	1,02	NE	JE ZNÁMO
MUŽ	56	3,93	ANO	JE ZNÁMO

Příloha č. 2 - Používaná centrifuga; zdroj: vlastní



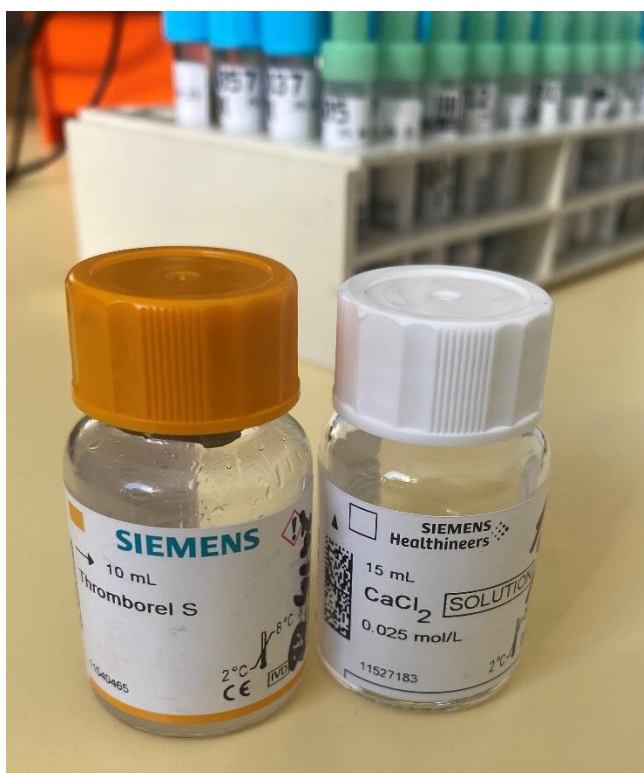
Příloha č. 3 - Zkumavky k odběru na koagulační vyšetření, modrá BD Vacutainer, zelená S-Monovette; zdroj: vlastní



Příloha č. 4 - Automatický analyzátor pro koagulační vyšetření Sysmex CA-600;
zdroj: vlastní



Příloha č. 5 - Reagencie Thromborel S, Reagencie Calcium Chloride Solution; zdroj: vlastní



14 Seznam zkratek

ACT – aktivovaný koagulační čas
ADP – adenosindifosfát
aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test
ASA – kyselina acetylsalicylová
COX 1 – cyklooxygenáza 1
DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace
FDP – fibrin degradační produkty
FI – fibrinogen
FII – protrombin
FIII – tkáňový faktor
FIV – vápenaté ionty
FIX – antihemofilický faktor B
FV – proakcelerin
FVII – prokonvertin
FVIII – antihemofilický faktor A
FX – Stuartův-Prowerův faktor 2
FXI – antihemofilický faktor C neboli Christmasův
FXII – Hagemanův faktor
FXIII – fibrin-stabilizující faktor
INR – mezinárodní normalizovaný poměr
ISI – mezinárodní index citlivosti
PAF – faktor aktivující destičky
PAI-1 – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
PAI-2 – inhibitor aktivátoru plazminogenu 2
PAR – trombinový receptor
PT – protrombinový test
TEG – tromboelastografie
TF – tkáňový faktor
TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru
TM – trombomodulin
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu
TT – trombinový test

TXA₂ – tromboxan A₂

vWF – von Willebrandův faktor