



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

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

D-dimery v graviditě.

Vliv Leidenské mutace a antikoagulační léčby.

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Zdravotní laborant

Autor: Veronika Felixová

Vedoucí práce: MUDr. Ivan Vonke, MBA

České Budějovice 2016



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

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

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem *D-dimery v graviditě, vliv Leidenské mutace a antikoagulační léčby* jsem vypracovala 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 3. května 2017

.....

podpis



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

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

Poděkování: Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce MUDr. Ivanu Vonkemu, MBA za poskytování důležitých rad a informací. Dík patří také mým kolegyním z oddělení Pracoviště hematologie Nemocnice České Budějovice a.s. za jejich spolupráci. V neposlední řadě bych ráda poděkovala rodině za podporu a trpělivost.



D-dimery v graviditě. Vliv Leidenské mutace a antikoagulační léčby.

Abstrakt

V mé bakalářské práci se zabývám sledováním koncentrace D-dimerů u gravidních žen s Leidenskou mutací a případným vlivem antikoagulační léčby.

V první části popisuji proces fibrinolýzy, v němž D-dimery vznikají. Věnuji se zde rozdělení trombofilních stavů, a to na stavy vrozené, získané a smíšené. Mezi vrozené trombofilní stavy patří rezistence k aktivovanému proteinu C (APC-R), která je ve většině případů způsobena mutací faktoru V Leiden (FVL). Popisuji zde vznik této mutace, výskyt i rizika, se kterými je tato mutace spjata. Nejvíce diskutovaným rizikovým faktorem pro mě bylo těhotenství, o němž se zde zmiňuji. Další část se zabývá antikoagulační léčbou.

V metodické části popisuji kvantitativní stanovení hladiny D-dimerů imunoturbidimetrickým testem v Laboratoři hematologie Nemocnice České Budějovice.

Ve čtvrté části jsem zpracovávala data z Hematologické ambulance Nemocnice České Budějovice. Jedná se o stanovené hladiny D-dimerů u žen s mutací FVL a u žen bez této mutace. V uvedených tabulkách a grafech jsem se snažila potvrdit cíl práce, že hladina D-dimeru u těhotných žen s mutací FVL je vyšší než u těhotných žen bez této mutace. Rovněž jsem se zabývala antikoagulační léčbou, která je pacientkám doporučována k prevenci i léčbě tromboembolické nemoci (TEN).

Cíl práce, že hladina D-dimerů v graviditě u žen s mutací FV Leiden je vyšší oproti hladině D-dimerů u žen bez této mutace, se potvrdil. Rovněž byl potvrzen vliv antikoagulační léčby na hladinu D-dimerů v průběhu těhotenství. Těhotné ženy bez antikoagulační léčby dosahují v průběhu těhotenství vyšších hodnot D-dimerů dříve než těhotné ženy s antikoagulační léčbou.

Klíčová slova

D-dimer; antikoagulační léčba, rezistence k aktivovanému proteinu C; mutace faktoru V Leiden; těhotenství.



D-dimers in pregnancy. Influence Leiden mutation and anticoagulation therapy.

Abstract

In my work I investigated the D-dimer concentration in pregnant women with the Leiden mutation and the possible impact of anticoagulant therapy.

In first part I describe the process of fibrinolysis, where the D-dimer formed. I deal with the division of thrombophilia, on the condition congenital, acquired and mixed. Among congenital thrombophilia include resistance to protein C (APC-R), which in most cases is caused by mutation of factor V Leiden (FVL). I describe the emergence of this mutation, the incidence and risks which this mutation is associated. The most discussed risk factors for me was the pregnancy of which are mentioned here. Another part deals with anticoagulant therapy.

The methodical part I describe the quantitative determination of D-dimer immunoassay tests in the Laboratory Hematology Hospital Czech Budejovice. In the fourth part I processed the data of Hematology Hospital ambulance Czech Budejovice. This is the set levels of D-dimer in women with FVL and women without the mutation. The tables and graphs, I tried to confirm the objective, the levels of D-dimer in pregnant women with FVL is higher than that of pregnant women without the mutation. I dealt with anticoagulant therapy that is recommended to patients for the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE).

Aim of the work that the level of D-dimers in pregnancy in women with FV Leiden mutation is higher than the level of D-dimers in women without this mutation has been confirmed. The effect of anticoagulant therapy on the level of D-dimers during pregnancy has also been confirmed. Pregnant women without anticoagulant therapy achieve higher D-dimer values during pregnancy than pregnant women with anticoagulant therapy.

Key words: D-dimer; anticoagulation therapy; resistance to activated protein C; factor V Leiden mutation; pregnancy.

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Teoretická část.....	9
2.1. Hemostáza.....	9
2.2. Fibrinolýza – fibrinolytický systém.....	10
2.2.1. Plasminogen.....	10
2.2.2. Aktivátory plasminogenu.....	11
2.2.3. Inhibitory fibrinolýzy	11
2.2.4. Přeměna plasminogenu na plasmin.....	12
2.2.5. Fibrinogen a fibrin degradační produkty	12
2.3. D-dimery.....	14
2.3.1. Metody stanovení a vyjadřování výsledků.....	15
2.4. Trombotické a trombofilní stavy.....	16
2.4.1. Trombotické stavy	16
2.4.2. Trombofilní stavy	16
2.4.2.1. Vrozené trombofilní stavy (primární).....	16
2.4.2.2. Získané trombofilní stavy.....	17
2.4.2.3. Trombofilní stavy smíšené etiologie.....	17
2.4.3. Prevalence trombofilii.....	17
2.4.4. Rezistence na aktivovaný protein C.....	18
2.4.5. Mutace faktoru V Leiden.....	19
2.4.6. Diagnostika mutace faktoru V Leiden.....	20
2.4.7. Trombofilie a těhotenství.....	20
2.4.7.1. Léčba trombofilii v graviditě.....	21
2.5. Antikoagulační léčba.....	22
2.5.1. Nefrakcionovaný heparin.....	22
2.5.2. Nízkomolekulární heparin.....	23
2.5.3. Kumarinová antikoagulancia.....	24
2.5.4. Přímé inhibitory trombinu.....	24
3. Cíl práce a hypotézy.....	25
3.1. Cíle práce.....	25
3.2. Hypotézy.....	25

4. Metodika	26
4.1. Diagnostický proces.....	26
4.1.1. Preanalytická fáze.....	26
4.1.1.1. Před odběrem – příprava pacienta.....	26
4.1.1.2. Odběr.....	27
4.1.1.3. Transport.....	27
4.1.1.4. Příjem materiálu do laboratoře.....	27
4.2. Analytická fáze.....	28
4.2.1. Koagulační analyzátor.....	28
4.2.2. Princip metody.....	29
4.2.3. Potřebné reagensy.....	29
4.2.4. Příprava reagensů.....	31
4.2.5. Kalibrace.....	31
4.2.6. Princip analýzy.....	31
4.3. Postanalytická fáze.....	33
5. Výsledky	34
5.1. Celková prevalence souboru.....	35
5.2. Porovnání průměrných koncentrací D-dimeru u žen s mutací faktoru V Leiden a u žen bez této mutace.....	36
5.3. Rozdělení těhotenství dle týdnů.....	38
5.4. Rozdělení těhotenství dle trimestrů.....	39
5.5. Antikoagulační léčba.....	40
5.6. Rezistence na aktivovaný protein C.....	42
6. Diskuse	44
7. Závěr	48
8. Seznam použitých zdrojů	49
9. Přílohy	54
10. Seznam zkratk	64

1. Úvod

Leidenská mutace je v dnešní době nejčastější vrozenou trombofilií a lze ji prokázat až u 5-9 % evropské populace. Tato nejznámější trombofilní mutace se projevuje trombofilními komplikacemi, nejčastěji trombózami žil dolních končetin a rizikem následné plicní embolie. Zejména ženy jsou vystaveny několika specifickým situacím se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu. Patří mezi ně užívání hormonální antikoncepce, těhotenství a šestinedělí. Těhotenství má zvláštní klinický význam, neboť trombotická příhoda se manifestuje nejen klasickým způsobem, ale často komplikacemi těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, potrat mrtvého plodu, nitroděložní růstová retardace plodu a časný rozvoj preeklampsie. Optimální antikoagulační léčbou se pomáhá těmto komplikacím předcházet. Těhotné ženy by proto měly být celou dobu gravidity sledovány jak prenatálně, tak hematologicky.

Významným markerem, který přispívá k diagnostice žilního tromboembolismu, je stanovení hladiny D-dimerů. Výskyt D-dimerů v plasmě svědčí o aktivaci krevního srážení v organismu. Zvýšená hladina D-dimerů není specifická jen pro žilní trombózu. Fyziologicky zvýšené hodnoty nacházíme v těhotenství a šestinedělí.

2. Teoretická část

2.1. Hemostáza

Hemostáza je komplexní, ale velmi složitý proces. Jde o schopnost organismu zastavit krvácení v místě poranění. Jedná se o složitý mechanismus s celou řadou aktivačních a inhibičních procesů, které jsou vzájemně v rovnováze. Porucha tohoto vysoce integrovaného systému vede buď k hyperkoagulaci nebo k hemoragii (Matýšková et al., 1999).

Hlavními složkami hemostázy jsou primární hemostáza, plasmatický koagulační systém s aktivátory a inhibitory a složkami fibrinolýzy (Pecka, 2004).

Srážení krve neboli hemostáza je samozřejmá odpověď organismu na poranění tkáně nebo cévy. Nejdříve dojde v místě poranění k aktivaci krevních destiček, poté k jejich shlukování, zároveň se aktivuje koagulační kaskáda, kde se aktivují jednotlivé koagulační faktory. Při přítomnosti fibrinových vláken organismus zareaguje aktivací fibrinolýzy, což je proces zabezpečující rozklad fibrinové sítě (Sudrová et al., 2007). Úkolem fibrinolýzy je rozpuštění a odstranění trombu vytvořeného fibrinem, čímž se obnovuje hemostatická rovnováha organismu (Kubisz et al., 2005).

Vychýlení rovnovážného stavu hemostázy vede buď k nadměrnému krvácivému stavu, nebo naopak se může projevit jako nadměrné srážení krve, tzv. trombotický nebo trombofilní stav (Pecka, 2004).

V současné době existuje spousta akutních i chronických stavů, které jsou spojeny s nadměrným srážením krve – tzv. hyperkoagulační stavy. Jedná se o stavy, které jsou spojeny s vyšším rizikem trombózy. Jedná se o stavy po chirurgických zákrocích, chronická střevní onemocnění, užívání hormonální antikoncepce, onkologická onemocnění, ale rovněž i těhotenství a mnoho dalších stavů. V žilách a tepnách se mohou tvořit nepotřebné krevní sraženiny, které brání proudění krve. Část krevního koagula se může odtrhnout a krevním řečištěm být zanesena do plic a způsobit plicní embolii. U gravidních žen může krevní trombus uzavřít tepny vyživující plod a vyvolat potrat.

2.2. Fibrinolýza – fibrinolytický systém

Fibrinolýza je přirozená, dynamická, současně vysoce kontrolovaná odpověď na tvorbu fibrinových vláken. Hlavním úkolem fibrinolýzy je rozpuštění vytvořené sraženiny a tím opětné zprůchodnění cévy. V zásadě můžeme říci, že fibrinolýza zajišťuje „úklid po opravách“ (Matýšková et al., 1999). Lidská krev obsahuje systém enzymů, který je schopen rozpouštět krevní fibrinovou sraženinu. Jde o systém účelný, který za fyziologických podmínek udržuje hemostatickou rovnováhu (Pecka, 2004).

Fibrinolýza je v normálním organismu, nepřetržitý probíhající proces, a to s vyšší aktivitou během dne a po fyzické námaze a s nižší aktivitou během těhotenství (Pecka, 2004).

Fibrinolytický systém tvoří složitou síť aktivátorů a inhibitorů, které jsou propojeny množstvím pozitivních i negativních zpětných vazeb. Hlavním enzymem fibrinolýzy je plasmin, který vzniká aktivací zymogenu plasminogenu (Pecka, 2004).

2.2.1. Plasminogen

Plasminogen je prekurzorem proteinu plasminu, který aktivuje štěpení fibrinové sraženiny. Je syntetizován v játrech. Plasminogen je však přítomen a zřejmě syntetizován i v jiných tkáních, např. v eozinofilech a buňkách ledvin (Matýšková et al., 1999). Je to jednořetězcový glykoprotein vyskytující se ve dvou formách:

1. Glu-plasminogen o molekulové hmotnosti 90 kDA a biologickým poločasem 48 - 60 hodin.
2. Lys-plasminogen o molekulové hmotnosti 83 kDA a biologickým poločasem 12 - 20 hodin.

Koncentrace plasminogenu v plasmě stoupá v 3. trimestru těhotenství.

Plasminogen se váže na povrchy nejrůznějších buněk, na povrch endotelu, nádorové buňky, membrány erytrocytů. Kam se plasminogen naváže, tam jsou vazebná místa i pro jeho aktivátory (Matýšková et al., 1999). Aktivace plasminogenu probíhá současně s aktivací koagulace. K přeměně plasminogenu na plasmin dojde pomocí aktivátorů

plasminogenu. Podobně jako v koagulační kaskádě i zde existuje několik způsobů aktivace, a to pomocí vnitřních a vnějších aktivátorů.

2.2.2. Aktivátory plasminogenu

Aktivace plasminogenu probíhá buď vnitřní cestou, nebo vnější cestou.

Mezi vnitřní (krevní) aktivátory patří prekalikrein, FXII, vysokomolekulární kininogen (HMWK), trombin, trypsin a sám plasmin. Vnitřní aktivátory jsou součástí krevní plasmy a aktivace nastává po kontaktu FXII s poškozenou cévní stěnou (Pecka, 2004).

Mezi vnější (tkáňové) aktivátory patří tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA) a urokináza (uPA) (Matýšková et al., 1999). Vnější aktivátory pocházejí z lidského organismu, ale z míst mimo krevní oběh (Pecka, 2004).

TPA, nejdůležitější faktor, jež ovlivňuje proces fibrinolyzy in vivo, je syntetizován endotelem, monocyty a megakaryocyty. Je uvolňován ze zdravých endotelových buněk působením trombinu nebo aktivovaným proteinem C. Nalézá se v různé koncentraci ve většině tkání. Nejbohatším na tPA jsou orgány s bohatým cévním zásobením jako je děloha, plíce, ledviny. Koncentrace tPA se zvyšuje po svalové práci, ale i při stresu (Pecka, 2004).

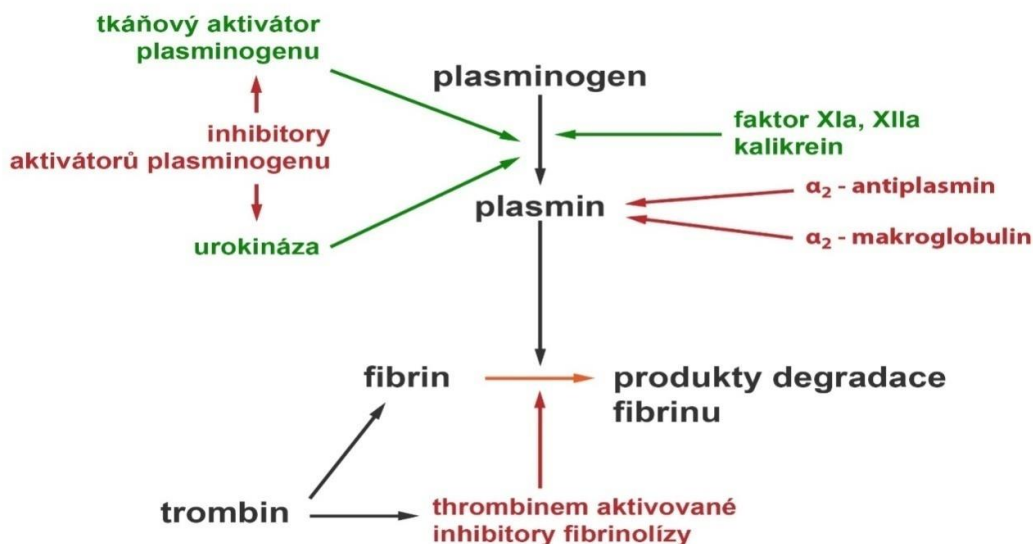
UPA je produkována celou řadou buněk včetně endoteliálních. Z endotelu je uvolňována působením endotoxinu nebo faktorem nekrotizujícího nádory (TNF) (Matýšková et al., 1999).

Za fyziologických podmínek se podílejí na aktivaci plasminogenu z $\frac{1}{4}$ FXII, z $\frac{1}{4}$ uPA, a z $\frac{1}{2}$ tPA (Pecka, 2004).

2.2.3. Inhibitory fibrinolýzy

Fibrinolýza stejně jako hemokoagulace má i své inhibitory (obr. 1), které za fyziologických podmínek zajišťují kontrolu a regulaci fibrinolytických dějů. Nejvýznamnějším inhibitorem plasminu je alfa-2-antiplasmin a alfa-2-makroglobulin

(Matýšková et al., 1999). Nejdůležitějšími inhibitory tPA a uPA jsou inhibitory aktivátorů plasminogenu PAI-I, PAI-II, PAI-III (Penka, 2001).



Obr. 1: Schéma fibrinolýzy s aktivátory a inhibitory.

Zdroj: Jfdwolff, 2005

2.2.4. Přeměna plasminogenu na plasmin

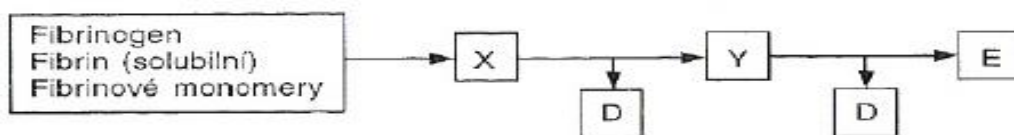
Fibrinolýza se aktivuje ihned poté, kdy se vytvoří první struktury fibrinu. Na fibrinový povrch se naváže plasminogen. Plasminogen je pod vlivem aktivátorů fibrinolýzy přeměněn na plasmin. Plasmin, silný enzym, štěpí fibrinové koagulum a rovněž i fibrinogen na stále menší částice a vznikají tak fragmenty souhrnně označované jako fibrin/fibrinogen degradační produkty (FDP) (Pecka, 2004). Štěpení fibrinu probíhá delší dobu než štěpení fibrinogenu, protože fibrin je proti plasminu relativně odolný (Matýšková et al., 1999). Plasmin je ze systému vyvazován svými inhibitory a v neaktivní formě je odstraňován z krve monocytomakrofágovým systémem (Pecka, 2004).

2.2.5. Fibrinogen a fibrin degradační produkty

FDP vznikají štěpením fibrinogenu a fibrinu působením enzymu plasminu (Pecka, 2004). Charakter, velikost a množství fibrin degradačních produktů jsou určovány tím,

jaký fibrin (tloušťka, uspořádání fibrinových vláken) a čím byl degradován. Fibrinolýza je závislá na vazbě aktivátorů a inhibitorů a na struktuře fibrinu. Strukturu fibrinu ovlivňuje samotná koncentrace trombinu. Se stoupající koncentrací trombinu se zmenšuje tloušťka fibrinových vláken. Plasmin z fibrinu jednotlivé degradační produkty „vystřihuje“. Z tenčích fibrinových vláken se tedy tvoří menší degradační produkty (Dyr, 2006).

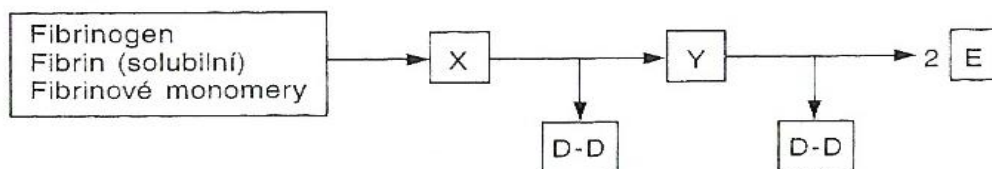
Při štěpení fibrinogenu a rozpustného fibrinu vznikají nejdříve fragmenty X a Y, které tvoří s monomery fibrinu rozpustné komplexy. Tím brání monomerům fibrinu vytvoření fibrinové sítě, v čemž se projevuje jejich antikoagulační účinek (Pecka, 2004). Dále vznikají hlavní fragmenty D a E (obr. 2), což jsou konečné degradační produkty (Matýšková et al., 1999), které jsou následně odbourávány monocytomakrofágovým systémem (Pecka, 2004).



Obr. 2: Schéma štěpení fibrinogenu a rozpustného fibrinu.

Zdroj: Pecka, 2000

Při štěpení nerozpustného (zasítovaného) fibrinu vznikají rovněž fragmenty X a Y, které se ale vzhledem k příčným vazbám vlivem FXIIIa od sebe neuvolňují (Pecka, 2004). Konečným stádiem jsou fragmenty E a zdvojené fragmenty D nazývané D-dimery (obr. 3) (Pecka et al., 2001).



Obr. 3: Schéma štěpení fibrinogenu a nerozpustného fibrinu.

Zdroj: Pecka, 2000

2.3. D-dimery

D-dimery jsou degradační produkty fibrinu a jejich výskyt v plasmě svědčí o aktivaci krevního srážení a procesu fibrinolýzy (Penka, 2001). Jsou to bílkovinné fragmenty, které vznikají při rozštěpení krevní sraženiny. Molekula D-dimeru se skládá z kovalentně spojených D-domén ze dvou různých molekul fibrinového monomeru (Kotlín et al., 2008). Tato kovalentní vazba zajišťuje odolnost proti štěpení plasminem (Pecka, 2004).

Stanovení koncentrace D-dimeru je v současné době jediný všeobecně použitelný laboratorní parametr pro stanovení aktivace koagulace. Hlavními oblastmi využití je vyloučení hluboké žilní trombózy, plicní embolie a diagnózy diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Vyšetření D-dimerů je indikované u každé osoby s podezřením na tromboembolismus. Malé množství D-dimeru je přítomno i u zdravých jedinců, protože i za fyziologického stavu jsou 2-3% plasmatického fibrinogenu degradováno na fibrin. D-Dimery jsou na rozdíl od FDP specifitějším indikátorem přítomnosti trombu. FDP vznikají štěpením fibrinogenu a rozpustného fibrinu, kdežto D-dimery vznikají rozpadem konečného zpevněného fibrinu. Vylučování D-dimerů probíhá ledvinami a monocytomakrofágovým systémem (Mayer et al., 2003).

Zvýšená hladina není specifická jen pro žilní trombózu. Zvýšené hodnoty nacházíme rovněž i v situacích, při nichž dochází k tvorbě a degradaci fibrinu, a to například při nádorovém onemocnění, infekci, DIC, chirurgickém zákroku, při akutní mozkové příhodě nebo ledvinovém selhání. Fyziologicky bývá zvýšená hladina v těhotenství a šestinedělí. Hodnota D-dimerů se zvyšuje lineárně s věkem (Mayer et al., 2003). Pozitivita D-dimerů tedy neznamená automatický důkaz venózního tromboembolismu (Petrovič et al., 2008). Z uvedených skutečností vyplývá, že vyšetření D-dimerů má nízkou specifitu pro tromboembolickou nemoc. Specifita stoupá a naopak senzitivita klesá s vyšší hladiny D-dimerů. Pokud v organismu nedochází ke zvýšenému odbourávání fibrinu, není hladina D-dimerů zvýšená a lze vyloučit aktivaci koagulačního děje. Nezvýšená hladina je vysoce senzitivní pro vyloučení žilní trombózy. Negativní výsledek tedy s 98% pravděpodobností vylučuje možnost trombózy či embolie, pozitivní výsledek však tuto diagnózu připouští, avšak neprokazuje.

Specifita tohoto vyšetření je tedy nízká, ale zato senzitivita je vysoká (Adam et al., 2007).

2.3.1. Metody stanovení a vyjadřování výsledků

Stanovení hladiny D-dimerů se provádí imunologickými metodami, které využívají různé typy monoklonálních protilátek, které se váží na epitopy D-dimerových fragmentů. K vyšetření se používají latexaglutinační metody (semikvantitativní metoda), nebo luminoimunoanalýza (LIA), což je kvantitativní metoda. Kvantitativní referenční metodou je ELISA. Koncentrace D-dimerů se udává v jednotkách DDU (D-dimer units) nebo se výsledky udávají jako tzv. fibrinový ekvivalent – FEU (fibrinogen ekvivalent units), které vyjadřují výsledek v $\mu\text{g/l}$ nebo mg/l . Zde platí vztah $1 \text{ FEU} = 2 \text{ D-dimerové jednotky}$ (Penka, 2001). Je vhodnější vyjadřovat množství stanoveného D-dimeru v $\mu\text{g/l}$ nebo mg/l a ne v různých tzv. fibrinových ekvivalentních jednotkách, protože je zřejmé, že velká část fibrinogenových molekul není kompletně přeměněna na D-dimer (Dyr, 2006). Za negativní hodnoty se považují koncentrace D-dimerů nižší než $0,25 \text{ mg/l}$ nebo $0,5 \text{ mg/l FEU}$.

V dnešní době není známo žádné laboratorní vyšetření, které by jednoznačně indikovalo tromboembolickou nemoc (TEN). Hlavní marker, který přispívá k diagnostice TEN, je stanovení D-dimerů. D-dimer slouží rovněž jako důležitý marker trombofilních stavů (Pecka, 2004).

2.4. Trombotické a trombofilní stavy

2.4.1. Trombotické stavy

Trombotické stavy jsou patologické stavy, které se vyznačují přítomností krevní sraženiny (trombu) v cévním systému. Jsou opakem krvácivých stavů, kdy je narušena hemostatická rovnováha organismu.

Na vzniku trombózy se podílejí především tři faktory, které jsou známy jako Virchova triáda, a to: zpomalení krevního proudu neboli stáza krve, změny v koagulačních vlastnostech krve a poškození cévy. Vlivy, které působí na jednu nebo více z těchto složek, mají následně větší vliv na rozvoj TEN. Rizikové faktory mohou být vrozené či získané (Indrák, 2014). V konečném důsledku může dojít k uvolnění trombu a ucpání cévy. Nejzávažnější příhody představují infarkt myokardu, plicní embolii, náhlou cévní mozkovou příhodu a trombózy žil (Pecka, 2004).

2.4.2. Trombofilní stavy

Trombofilní stavy představují skupinu vrozených nebo získaných poruch hemostázy, patofyziologicky a rovněž i staticky asociované zvýšenou tendencí ke krevnímu srážení a zvýšeným rizikem trombózy a plicní embolie (Kessler, 2006). O trombofilním pacientovi hovoříme při pozitivní rodinné anamnéze, při život ohrožujících trombotických příhodách v žilním řečišti do 45 let věku, při vzniku trombózy v netypické lokalizaci a u žen při opakovaných potratech a porodech mrtvých plodů.

Dle etiologie můžeme trombofilní stavy dělit na vrozené, získané a smíšené.

2.4.2.1. Vrozené trombofilní stavy (primární)

Vrozené trombofilní stavy jsou spojeny především s pozitivní rodinnou anamnézou častých trombofilních příhod, jsou tudíž podmíněny geneticky, projevují se v mladším věku a často recidivují. Vznikají v důsledku poruchy tvorby inhibitorů srážení nebo fibrinolytických faktorů (Kvasnička, 2010).

Mezi významné vrozené trombofilní stavy řadíme rezistenci na aktivovaný protein C způsobenou mutací faktoru V, jejíž příčinou je ve většině případů mutace faktoru

V Leiden, eventuálně faktoru V Cambridge. Mezi další vrozené trombofilní stavy patří mutace protrombinu G20210A, též deficiency antikoagulačních faktorů: deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu. Mezi méně časté patří dysfibrinogenémie a homozygotní homocysteinurie a sticky platelet syndrom (Poul, 2006).

2.4.2.2. Získané trombofilní stavy

Nejznámější a také nejčastější získanou trombofilií je antifosfolipidový syndrom (APS), jež je charakterizován tvorbou orgánově nespecifických autoprotilátek s průkazem lupus antikoagulant a/nebo protilátek proti kardiolipinu případně protilátek proti beta-2-glykoproteinu. Laboratorní průkaz by měl být opakovaný a provedený dle mezinárodně platných doporučení (Bulíková, 2016). Dalšími významnými získanými trombofilními stavy jsou myeloproliferativní onemocnění a trombocytémie, stav po prodělané trombóze, získaná forma APC-R, získaný deficit antitrombinu, proteinu C a S. Patří sem rovněž i maligní onemocnění, septické stavy, stavy po chirurgických výkonech, dlouhodobá imobilizace, nefrotický syndrom, chronické střevní záněty, srdeční nedostatečnost, respirační selhání a horečnaté stavy. Rovněž i hormonální léčba, těhotenství a šestinedělí jsou příčinou získaných trombofilních stavů (Indrák, 2014).

2.4.2.3. Trombofilní stavy smíšené etiologie

Za významné trombofilie smíšené etiologie považujeme zvýšenou hladinu faktoru VIII podmíněnou familiárně, asociovanou s krevní skupinou jinou než 0 či jako protein akutní fáze. Dalším významným stavem je hyperhomocysteinémie, která je podmíněna mutací v genu pro methylenetetrahydrofolátreduktázu (MTHFR). Řadíme sem rovněž i zvýšenou hladinu fibrinogenu či zvýšenou hladinu faktoru IX (Poul 2006).

2.4.3. Prevalence trombofilií

Prevalence nejvýznamnějších trombofilních stavů jako jsou mutace FV Leiden a mutace protrombinu G20210A se liší u jednotlivých etnik (Poul, 2006).

Nejvýznamnější mutace FV Leiden vznikla přibližně před 20 – 30 tisíci lety, nejspíše po oddělení asijské populace. U evropské populace se vyskytuje přibližně u 3 - 5 %

jedinců (Pecka, 2004). Leidenská mutace vykazuje zajímavou závislost na rase a zeměpisných faktorech. Nejčastěji byla prokázána v kavkazské populaci severovýchodních zemí, především ve Švédsku, kde byla tato mutace zjištěna až u 15 % běžné populace. Největší výskyt mutace FV Leiden je v severní části Evropy a postupně směrem na jih je zaznamenán pokles výskytu, přičemž nejnižší výskyt je v Itálii a ve Španělsku (Kujovich, 2011). Vzácně se vyskytuje u africké a asijské populace (Poul, 2006). V ostatních částech světa se vyskytuje jen ojediněle (Pecka, 2004). Výskyt některých trombofilií v kavkazské populaci a u pacientů s TEN shrnuje tabulka 1.

Tab. 1: Výskyt některých trombofilií v kavkazské populaci a u pacientů s TEN.

Trombofilie	Prevalence v kavkazské populaci	Prevalence u pacientů s TEN
Zvýšená hladina FVIII	11%	25%
Mutace faktoru V Leiden	4,8%	18,8%
Dysfibrinogémie	8%	15%
Hyperhomocysteinémie	4,8%	10%
Mutace protrombinu G20210A	2,7%	7,1%
Deficit proteinu S	0,7%	2,3%
Deficit proteinu C	0,3%	3,7%
Deficit antitrombinu	0,2%	3%

Zdroj: Upraveno dle Poul, 2006

2.4.4. Rezistence na aktivovaný protein C

Rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) je abnormálně nízká nebo téměř žádná antikoagulační odpověď na aktivovaný protein C. Rozlišuje se vrozená a získaná forma APC-R. Vrozená forma APC-R je téměř v 95 % podmíněna autozomálně dominantně dědičnou mutací FV, označovanou jako mutace FV Leiden. Získaná forma APC-R se vyskytuje v těhotenství, při užívání hormonálních kontraceptiv, při zvýšené hladině proteinu S, při lupus antikoagulans a při perorální antikoagulační léčbě (Kubisz, 2005).

Syndrom APC-R se projevuje se sklonem k žilním trombózám. U osob s Leidenskou mutací však k jejich spontánnímu vzniku většinou nedojde. U nositelů této mutace sice vzniká až 7x vyšší relativní riziko hluboké žilní trombózy, ale u osob s heterozygotní formou dochází k trombózám patrně jen tehdy, když se k tomuto defektu připojí i další

rizika. Jsou jimi například pooperační stavy, vyšší věk, dlouhý let letadlem, hormonální léčba, především léčba estrogeny, patologické těhotenství, terapie kortikoidy, obezita a nadváha, nedostatečná pohybová aktivita, kouření, pozitivní rodinná anamnéza a jiné (Kvasnička, 2003). Riziko hluboké žilní trombózy může být až několikanásobně vyšší, když se u osoby s Leidenskou mutací vyskytne i jiná mutace – např. mutace v genu pro MTHFR nebo mutace protrombinu G20210A (Procházka et al., 2003).

2.4.5. Mutace faktoru V Leiden

Leidenská mutace je nejčastější vrozenou trombofilií a genetickou predispozicí k trombózám.

Mutace byla pojmenována podle místa objevu. Profesor Dahlback v roce 1993 popsal nový, doposud nepoznaný trombofilní stav, a to rezistenci na aktivovaný protein C (APC-R). V roce 1995 profesor Bertina z Leidenu identifikoval genetický podklad tohoto trombofilního stavu, který je způsoben mutací v genu pátého koagulačního faktoru. Podle místa objevu je mutace označována jako Leidenská (Pecka, 2004).

Jedná se o bodovou mutaci genu faktoru V. Tato mutace vzniká v důsledku záměny DNA báze guaninu za adenin v genu koagulačního faktoru V, což vede k záměně aminokyseliny argininu v pozici 506 za glutamin (Dulíček, 2005). Záměna aminokyselin v řetězci faktoru V způsobí rezistenci na aktivovaný protein C (APC-R) a tím zapříčiní sklon k tvorbě trombóz. Vlivem této mutace neprobíhá v systému proteinu C štěpení faktoru Va, který následně zůstává inaktivovaný a může se podílet na zvyšování hladiny trombinu (Pecka, 2004).

Mutace je primárně autozomálně dominantně dědičná. Výskyt v evropské populaci je 5 – 9 % a vzácně se vyskytuje u africké a asijské populace (Procházka, 2003). V České republice se mutace vyskytuje zhruba u 8 % obyvatelstva (Kvasnička, 2012). Heterozygoti mají riziko TEN 5 – 10ti násobné. U homozygotních jedinců, kteří se v naší populaci vyskytují vzácně, je riziko tromboembolických komplikací 50 - 100 násobné, navíc se zvyšuje riziko retrombózy. Během gravidity může riziko TEN stoupat až 50ti násobně. (Procházka et al., 2003).

Přítomnost Leidenské mutace zvyšuje riziko fetálních ztrát po 10. - 12. týdnu těhotenství, zvyšuje riziko růstové retardace plodu, preeklampsie a abrupce placenty (Gaillyová et al., 2005).

2.4.6. Diagnostika mutace faktoru V Leiden

V diagnostice se používají 2 typy testů, a to funkční test vyšetření APC-R, kdy se stanoví poměr koagulačního času s aktivátorem ke koagulačnímu času bez aktivátoru. Dle určeného poměru hodnoty nízkého proteinu C ukazují na Leidenskou mutaci, hodnoty vyšší než stanovená mez musí být vyšetřeny genovou analýzou, což je druhý test, který stanovuje Leidenskou mutaci molekulárně genetickým vyšetřením faktoru V metodou PCR (Kubisz, 2005).

2.4.7. Trombofilie a těhotenství

Těhotenství je z hematologického pohledu již samo o sobě získaný hyperkoagulační stav. Souvisí s podstatnými změnami v celém systému hemostázy i fibrinolýzy. V průběhu gravidity jsou splněna všechna tři kritéria Virchovy triády. Zvyšuje se kapacita žilního řečiště s venostázou. V průběhu porodu dochází k poškození endotelu. Výrazně se zvyšuje plasmatická koncentrace koagulačních faktorů I, VII, VIII, IX a X. Naopak koncentrace faktorů XI a XIII se snižuje. Faktory V a XII zůstávají beze změny nebo jsou zvýšeny jen mírně. Aktivita přirozených inhibitorů koagulace se snižuje, významně se snižuje hladina celkového i volného proteinu S. V graviditě se snižuje citlivost vůči aktivovanému proteinu C. Hodnoty protrombinového a trombinového času jsou lehce zkráceny, krvácivost a srážlivost jsou beze změny. Předpokládá se, že uvedené změny omezují riziko krvácení po porodu a představují přirozenou ochranu organismu ženy v těhotenství. Hladiny koagulačních faktorů se po porodu ustálí do 2 týdnů (Kvasnička, 2003).

V gynekologii a zejména porodnictví hrají trombofilní stavy důležitou roli v etiopatogenezi mnoha závažných stavů a jsou spojeny se zvýšeným rizikem mateřské a perinatální morbidity a mortality (Procházka, 2003). V těhotenství se vyznačují celou řadou projevů (tab. 2), od hluboké žilní trombózy a plicní embolie, přes opakované ztráty plodu, předčasného odlučování placenty, HELLP syndromem, nitroděložní růstovou retardací plodu až po nitroděložní smrt plodu. K pozdním komplikacím v těhotenství patří

abrupce placenty nebo rozvoj preeklampsie. Dle různých studií a předpokladů trpí zhruba 65% žen s uvedenými těhotenskými problémy nějakou formou trombofilních stavů (Kvasnička, 2003).

Tab. 2: Projevy trombofilii v graviditě,

Typ trombofilie	Komplikace v těhotenství				
	opakující se potraty	IUGR	preeklampsie	HELLP	abrupce placenty
APC-R	++	++	++	+	++
FVL	++	++	++	+	+
Deficit antitrombinu	++	++	+	-	-
Deficit proteinu C	+	++	+	-	-
Deficit proteinu S	+	++	+	+	-
Dysfibrinogénemie	+	+	-	-	-
P G20210A	+	+	+	-	-
Antifosfolipid.syndrom	++	++	++	+	-
Kombinace trombofilii	++	++	+	+	-

IUGR-nitroděložní růstová retardace plodu;HELLP-tzv. HELLP syndrom;P G20210A-mutace genu pro protrombin
Stupeň souvislosti: + pravděpodobná souvislost; ++ prokázaná souvislost; - neprokázaná souvislost

Zdroj: Upraveno dle Křepelka, 2007

Přítomnost trombofilní mutace nutně nemusí znamenat nežádoucí průběh těhotenství, ale existují faktory, které sklon k nepříznivému vývoji vyvolávají. Věk pacientky, obezita, kouření jsou z některých rizikových faktorů. Dalším neprospěšným faktorem je souhra dvou a více trombofilních stavů, vrozených i získaných, mezi které je nutné zahrnout i těhotenství takové (Kvasnička, 2003).

2.4.7.1. Léčba trombofilii v graviditě

Cílem léčebných opatření u žen s trombofilním stavem v graviditě je jednak zabránit rozvoji hluboké žilní trombózy a dalších závažných stavů mateřské morbidity a jednak zajistit úspěšné ukončení těhotenství porodem zdravého novorozence. Různorodé situace vyžadují různé způsoby antikoagulační léčby (Kvasnička, 2003).

2.5. Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba slouží k prevenci i léčbě tromboembolické nemoci, tím že brání vzniku trombinu a jeho následné přeměně fibrinogenu na fibrin, s účinkem zabránit srážení krve a vzniku trombu (Pecka, 2004). Antikoagulační léčbou se posiluje účinek antitrombinu k nepřímému vyvázání trombinu (nefrakcionovaný heparin), či vyvázání aktivního FXa (nízkomolekulární heparin). Hlavním účelem antikoagulační léčby je co nejrychleji dosáhnout stabilní účinné léčebné dávky a udržení této dávky v terapeutických mezích (Pecka, 2004).

Používaná antikoagulancia pro prevenci i léčbu žilního tromboembolismu můžeme rozdělit na tři základní skupiny léků:

- a) nepřímé inhibitory trombinu - hepariny, kam zařazujeme nefrakcionovaný standardní heparin (UHF) a nízkomolekulární heparin (LMWH) a pentasacharidy, které se aplikují injekčně,
- b) nepřímé inhibitory trombinu, kam patří kumarinové preparáty, antagonisté vitamínu K, které se užívají per os,
- c) přímé inhibitory trombinu, kam patří hirudin, ximelagatran a podobné látky, které se užívají injekčně nebo perorální formou (Kvasnička, 2004).

V těhotenství je antikoagulační léčba spojena s rizikem pro matku i dítě. Dítě je vystaveno rizikům v prvním trimestru, kdy může být ohroženo embryopatií, v 2. a 3. trimestru je ohroženo mozkovým krvácením a během porodu intracerebrálním krvácením. Rizikem pro matku je tromboembolie při nedostatečné antikoagulační léčbě a krvácení v období porodu (Kvasnička, 2004).

2.5.1. Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin je nepřímým inhibitorem trombinu. Je to heterogenní směs polysacharidových řetězců různé molekulové hmotnosti v rozmezí od 3 000 do 40 000 daltonů, jež obsahuje průměrně 45 monosacharidových jednotek. K terapeutickým účelům je získáván enzymatickým štěpením z různých zvířecích sliznic (převážně ze střev a plic vepřů). Heparin se však nachází i v lidském těle. Je označován jako endogenní heparin. Převážně se vyskytuje v intracelulárních granulích žírných buněk

kolem stěn tepen v játrech, plicích a pokožce, ze kterých se uvolňuje při poranění nebo při alergických reakcích. Je obsažen rovněž v buňkách bazofilů (Kvasnička, 2004).

Nefrakcionovaný heparin neprochází placentou, není přenášen do mateřského mléka. Rizikem dlouhodobého podávání je trombocytopenie a osteoporóza. Dlouhodobá léčba během těhotenství vyžaduje časté laboratorní kontroly, intravenózní léčba je pro pacientku obtěžující. Při subkutánní léčbě není úroveň léčby stabilní a zvyšuje riziko tromboembolie pro matku.

V porodnictví je heparin užíván při léčbě DIC a léčbě preeklampsie (Kvasnička, 2004).

2.5.2. Nízkomolekulární heparin

Nízkomolekulární hepariny (LMWH) jsou v současnosti považovány za optimální léčbu většiny trombofilních stavů v období těhotenství a šestinedělí.

LMWH se získávají frakcionací heparinu, kdy dochází k postupnému štěpení heparinových řetězců na nízkomolekulární složky, případně až na jednotlivé oligosacharidy (Pecka, 2004). Molekulová hmotnost je nižší než u heparinu (Kessler et al., 2010), a pohybuje se v rozmezí od 4 500 do 6 000 daltonů (Pecka, 2004). Od heparinu se liší tím, že zajišťují stabilní úroveň koagulace, rychleji se dosáhne terapeutické úrovně, nehrozí riziko osteoporózy a snižuje se riziko krvácivých komplikací a vedlejších účinků (Indrák, 2014). Hlavní předností nízkomolekulárních heparinů je poměrně dobrá předvídatelnost účinku a lepší snášenlivost.

Účinek, který působí proti vzniku trombózy je zprostředkován hlavně působením na faktor Xa (Indrák, 2014).

Při antikoagulační léčbě LMWH je v těhotenství nutná kontrola, kde se účinnost kontroluje stanovením anti-Xa aktivity. Odběr je nutné provádět 3-4 hodiny po aplikaci LMWH. Pro profylaxi je doporučováno rozmezí 0,2 – 0,4 aXaIU/ml, pro léčbu je doporučováno rozmezí 0,6 – 1,0 aXaIU/ml (Kessler et al., 2010).

Nízkomolekulární heparin se obvykle aplikuje injekcí do podkoží subkutánně. Snadnou aplikací se nízkomolekulární hepariny prosadily do ambulantní léčby. V ČR jsou dostupné přípravky: dalteparin – pod názvem Fragmin, enoxaparin – pod názvem

Clexane, nadroparin – pod názvem Fraxiparine a bemiparin – pod názvem Zibor (Indrák, 2014).

2.5.3. Kumarinová antikoagulancia

Kumarinová antikoagulancia jsou antagonisté vitamínu K, jež ovlivňují hladinu vitamínu K dependentních koagulačních faktorů a inhibitorů. V těhotenství jsou většinou kontraindikovány. Prostupují placentou a v minimálním množství je lze nalézt v mléce kojících matek. Plod je vystaven vyšší dávce než matka, protože doposud nemá vyvinutý systém jaterních enzymů a má nižší hladinu vitamín K dependentních koagulačních faktorů. Zvláště v prvním trimestru může být tedy předávkován, zatímco matka je účinně léčena. Podávání kumarinových antikoagulancií v prvním trimestru je spojeno s embryopatií a časnými potraty, ve 2. a 3. trimestru s fetálními a neonatálními hemoragiemi a abrupcemi placenty. Anomálie CNS se může vyskytnout v kterémkoli trimestru (Kvasnička, 2004).

Proto vzhledem k možnému poškození vývoje plodu se nepodávají antagonisté vitamínu K těhotným ženám. (Kvasnička, 2004).

V klinické praxi jsou k dispozici léky pod názvy Warfarin nebo Lawarin.

2.5.4. Přímé inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu se váží přímo na molekulu trombinu bez další zprostředkující látky. Jedná se o antikoagulancia, mezi která patří hirudin vylučovaný pijavicemi. Dále sem patří disirudin a bivalirudin, kteří jsou vyráběny DNA technologií z hirudinu a blokují trombin na dvou místech (Kvasnička, 2004). Poměrně nová antikoagulancia jsou v České republice běžně používané dva preparáty Dabigatran – pod názvem Pradaxa a Rivaroxaban – pod názvem Xarelto, které se užívají v profylaxi TEN při náhradách kyčelních a kolenních kloubů. Nástup účinku je rychlý, maximální koncentrace v plasmě se dosahuje do 2 hodin po podání. Rutinní monitorace z důvodu dobrého předvídatelného působení není nutná. Mezi nevýhody patří neznalost specifického antidota (Krčová et al., 2012).

3. Cíl práce a hypotézy

3.1. Cíle práce

Potvrdit zvýšení koncentrace D-dimerů v průběhu těhotenství u žen s mutací FV Leiden oproti ženám bez této mutace a stanovit průměrné koncentrace D-dimerů v jednotlivých týdnech a trimestrech těhotenství.

Dokázat, že antikoagulační léčba má vliv na koncentraci D-dimerů v průběhu těhotenství.

3.2. Hypotézy

Hypotéza 1: Hladina D-dimerů postupně narůstá po celou dobu těhotenství.

Hypotéza 2: Antikoagulační léčba má vliv na hladinu D-dimerů v těhotenství.

4. Metodika

Popisují zde laboratorní proces kvantitativního stanovení hladiny D-dimerů prováděný v Laboratoři hematologie Nemocnice České Budějovice.

4.1. Diagnostický proces

Laboratorní diagnostický proces, který vede k získání výsledku lze rozdělit na tři fáze, a to preanalytickou, analytickou a postanalytickou část.

Preanalytická část diagnostického procesu je formulována jako období od indikace vyšetření lékařem až po vlastní analýzu biologického materiálu v laboratoři. Analytická část navazuje na fázi preanalytickou a zahrnuje vlastní analýzu. Postanalytická fáze je fáze konečná, která zahrnuje období od získání výsledků až po předání výsledků lékaři. (Racek, 2010).

4.1.1. Preanalytická fáze

Preanalytická fáze představuje přípravu pacienta na odběr biologického materiálu, vlastní samotný odběr, uchování vzorku a transport odebraného biologického materiálu do příslušné laboratoře a jeho přípravu k analýze.

Preanalytická fáze, která předchází vlastní analýze v laboratoři, může být zdrojem mnoha chyb. Je známo, že až 50% chybných výsledků je způsobeno nedodržením pravidel preanalytické fáze. Proto je nutné, aby každá laboratoř byla vybavena laboratorní příručkou, ve které jsou shrnuty všechny informace a potřebné instrukce. Tím se minimalizuje riziko vzniku chyb, které následně mohou poškodit pacienta.

4.1.1.1. Před odběrem – příprava pacienta

Výsledky pacienta může ovlivnit řada ovlivnitelných i neovlivnitelných faktorů, které se mohou vyskytnout před odběrem biologického materiálu (tab. 3) (Racek, 2010).

Tab. 3. Ovlivnitelné a neovlivnitelné faktory před odběrem biologického materiálu

Osoba pacienta	Faktory ovlivnitelné – fyzická aktivita, psychický stres, vliv potravy a tekutin, kouření, léky
	Faktory neovlivnitelné – pohlaví, rasa, věk, gravidita, současně probíhající jiná nemoc

Zdroj: Upraveno dle Racek, 2010

4.1.1.2. Odběr

Odběr krve se provádí většinou ráno, nalačno, v poloze vsedě nebo vleže ze žíly v paži. Masáž, palpace ruky nejsou vhodné, protože mohou způsobit změny některých krevních komponent. Odběr by měl probíhat pokud možno bez zatažení paže (Racek, 2010). V Nemocnici Českých Budějovicích je k odběru používán systém Becton Dickinson Vacutainer.

Na kvantitativní stanovení hladiny D-dimerů je určená vakueta se světle modrým uzávěrem. Krev se odebírá uzavřeným systémem do předem označené vakuety s 0,109 M citrátem sodným v poměru 1 díl citrátu a 9 dílů krve. Tento poměr je nutno dodržet. Po odběru je potřeba několikerým otočením krev šetrně promíchat. Nedostatečné promíchání může vést ke vzniku nežádoucí sraženiny a nutnosti nového náběru (Kašparová, 2017).

4.1.1.3. Transport

Transport biologického materiálu musí být dostatečně rychlý, šetrný a při adekvátní teplotě, aby vzorky určené k analýze byly co v nejkratší době v laboratoři a mohly být dále zpracovány. Krev je třeba při transportu chránit před extrémní vnější teplotou a světlem, proto by měl být materiál transportován v odpovídajících transportních boxech označených symbolem biohazard a chráněn před přímým světlem tak, aby byl zajištěn bezpečný transport a byly dodrženy podmínky preanalytické fáze. Ke každému vzorku, který je určen ke zpracování v laboratoři, je nutné přiložit správně vyplněnou žádanku (Kašparová, 2017).

4.1.1.4. Příjem materiálu do laboratoře

Každá žádanka a vzorek musí být řádně označeny. Pracovník přijímající materiál provede přezkoumání (rozsah vyplnění žádanky, identifikace vzorku, správnost použité odběrové zkumavky, kvalita a množství vzorku) a označí vakuety i žádanku stejným identifikačním štítkem s unikátním alfanumerickým kódem, pod kterým je vzorek v laboratoři zpracováván. Pracovník poté zadá potřebné údaje na žádance do laboratorního informačního systému (LIS).

Po zadání údajů ze žádanky do LIS je nutné všechny vzorky zcentrifugovat. Centrifugací – odstředěním nesrážlivé krve získáme plasmu, která je použita pro vlastní měření. Vzorky centrifugujeme po dobu 15 minut při 1500 g. Po odstředění vzorků

následuje jejich vizuální kontrola. Vzorky, které obsahují sraženiny, anebo u nich není dodržen poměr citrátu a plasmy je nutno vyřadit (Roučková, 2016 a). Nežádoucí změny vzorku – hemolýza, chylózní či ikterická plasma, se zaznamenají k vyšetření. Výsledky testu mohou být těmito jevy ovlivněny.

Zákal plasmy, který je způsoben vyšší hladinou lipidů, a částičky přítomné ve vzorcích mohou vyšetření rovněž ovlivnit. Proto je takové vzorky potřeba před vlastní analýzou znovu centrifugovat po dobu 10 minut při rychlosti 15 000 g. Lipemické vzorky nebo vzorky, které obsahují částičky neodstranitelné centrifugací, je třeba z vyšetření vyloučit (Roučková, 2015).

Vzorky mohou obsahovat i heterofilní protilátky (např. revmatoidní faktory nebo lidské protilátky proti myším – tzv. human anti-mouse antibodies (HAMA), které mohou reagovat při analýze a vést k falešně negativním nebo pozitivním výsledkům (Roučková, 2015).

4.2. Analytická fáze

Analytická část navazuje na fázi preanalytickou a zahrnuje vlastní analýzu. Mezi základní analytické vlastnosti metody patří dvě základní charakteristiky označované pojmy preciznost a pravdivost (Racek, 2010).

4.2.1. Koagulační analyzátor

V Nemocnici České Budějovice, v Laboratoři hematologie je používán k vyšetření hemokoagulace koagulační analyzátor Sysmex CS -5100 (obr. 4) a Sysmex CS – 2100i.

Sysmex CS – 5100 a Sysmex CS – 2100i jsou plně automatizované hemokoagulační analyzátoři sloužící k in vitro diagnostice. Sysmex CS – 5100 testuje velké množství vzorků s požadovanou rychlostí a přesností. Sysmex CS – 2100i je menší analyzátor s nižší rychlostí stanovení vyšetření, proto slouží jako pomocný k přístroji Sysmex CS – 5100. Oba přístroje analyzují vzorky pomocí koagulačních, chromogenních a imunologických metod (Roučková, 2016 b).



Obr. 4: Koagulační analyzátor Sysmex CS-5100.

Zdroj: Siemens Healthcare Diagnostics.

4.2.2. Princip metody

Ke kvantitativnímu stanovení hladiny D-dimerů potřebujeme soupravu reagensií Innovance D-dimer, která je vyráběna společností Siemens Healthcare Diagnostics. Jedná se o imunoturbidimetrický test. Innovance D-dimer test spočívá v tom, že k vzorku vyšetřované plasmy přidáme reagensii polystyrénových částic kovalentně pokrytých monoklonálními protilátkami, kdy dojde k provázání D-dimerů s částicemi, k jejich shlukování a ke zvýšení zákalu v plasmě. Intenzita zákalu je měřena pomocí změny světelné absorbance a je přímo úměrná koncentrace D-dimerů (Siemens Healthcare Diagnostics, 2014).

4.2.3. Potřebné reagensie

Souprava Innovance D-dimer je vyráběna společností Siemens Healthcare Diagnostics. Její součástí jsou Reagent, Buffer, Supplement a Diluent a Calibrator

(obr. 5). K vnitřní kontrole kvality je používána reagencie Innovance D-dimer Controls. Všechny reagencie musí být uloženy v chladu při teplotě 2 – 8 °C.



Obr. 5: Souprava reaglií Innovance D-dimer.

Zdroj: Siemens Healthcare Diagnostics, 2017.

Innovance D-dimer Reagent je lyofilizovaná směs, která obsahuje polystyrénové částice pokryté myšími monoklonálními protilátkami proti D-dimerům. Dále obsahuje lidský sérový albumin a antibiotika jako konzervační látky.

Innovance D-dimer Buffer, jedná se o kapalný pufrovaný fyziologický roztok. Dále obsahuje Dextran a Imidazol. Jako konzervační prostředek je zde použit azid sodný.

Innovance D-dimer Supplement je kapalný pufrovaný fyziologický roztok, který obsahuje činidlo blokující heterofilní protilátky. Konzervačním prostředkem je zde azid sodný.

Innovance D-dimer Diluent, jedná se o kapalný pufrovaný fyziologický roztok s přísávkem Imidazolu. Roztok je potřebný pro ředění vzorků s vysokou koncentrací D-dimerů.

Innovance D-dimer Calibrator je lyofilizovaná lidská plasma, která obsahuje D-dimery v koncentraci 5,0 mg/l FEU. Konzervační látka je azid sodný.

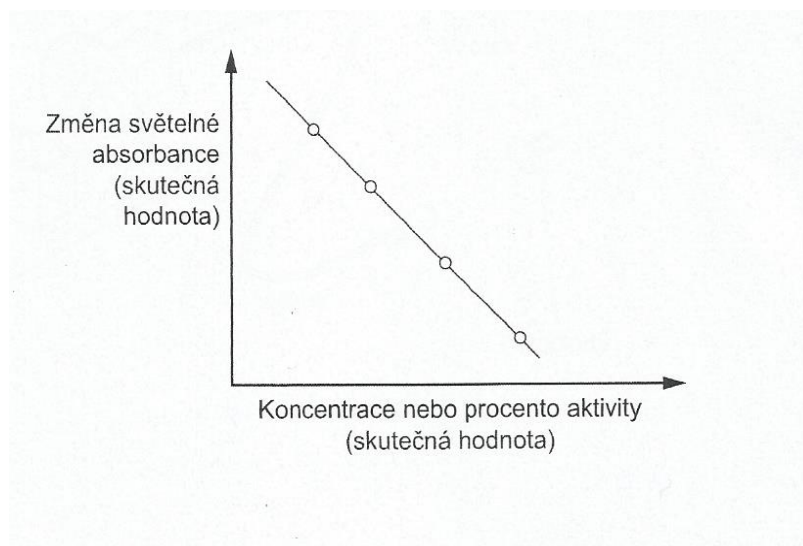
Innovance D-dimer Controls jsou atestované kontrolní plasmy na bázi lyofilizované lidské plasmy pro hodnocení přesnosti a analytické odchylky s deklarovaným referenčním a patologickým rozmezím při stanovení hladiny D-dimeru (Siemens Healthcare Diagnostics, 2016).

4.2.4. Příprava reagensů

Lyofilizovaná reagensie Innovance D-dimer Reagent zahřátá na pokojovou teplotu je rozpuštěna v 4,0 ml destilované vody. Po smíchání se roztok nechá rozpouštět při teplotě 15 – 25 °C po dobu nejméně 15 minut, aby došlo k důkladnému rozpuštění lyofilizovaného materiálu. Kapalně reagensie Buffer, Supplement a Diluent jsou připraveny k přímému použití. Reagensie se umístí na příslušné pozice v automatizovaném hemokoagulačním analyzátoru (Roučková, 2015).

4.2.5. Kalibrace

Kalibrační křivka je na principu log-log a je určena změnami světelné absorbance v závislosti na mg/l. Mezi koncentrací D-dimeru, kterou představuje osa X a změnou světelné absorbance, což je osa Y, existuje lineární vztah, pokud jsou oba parametry analýzy zakresleny do grafu (obr. 6) (Siemens Healthcare Diagnostics, 2014).



Obr. 6: Kalibrační křivka log-log pro stanovení koncentrace D-dimerů.

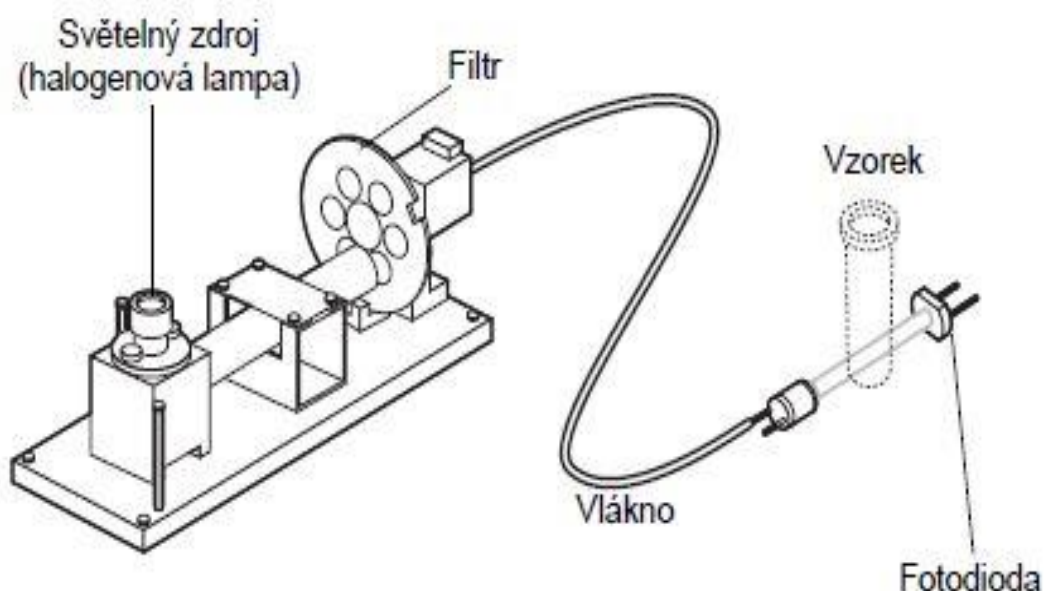
Zdroj: Siemens Healthcare Diagnostics, 2014

4.2.6. Princip analýzy

Ke vzorku vyšetřované plasmy je přidána reagensie. Směs plasmy a reagensie je vystavena světelnému paprsku. Jedná se o vysokofrekvenční světlo, které prochází květou se vzorkem s přidanou reagensií. Během procesu, kdy polystyrenové částice reagují s antigeny D-dimerů, jsou zjišťovány změny procházejícího světla.

Světlo ze světelného zdroje je pomocí 5 filtrů separováno na složky 340 nm, 405 nm, 575 nm, 660 nm a 800 nm. Separované světlo je optickými vlákny vedeno do pozic detektoru (obr. 7). V každé pozici detektoru svítí světlo na kyvetu se vzorkem a přidanou reagensí. Světlo procházející přes vzorek je detekováno fotodiodou. Toto procházející světlo je konvertováno na elektrický signál, který je zpracováván mikropočítačem ke zjištění změny světelné absorbance.

Jelikož lze hodnotit více vlnových délek, vzorek s chybou analýzy v hlavní vlnové délce je hodnocen za použití další vlnové délky. Tato funkce umožňuje snadno získat analytické údaje, které jsou obtížně hodnotitelné za použití pouze hlavní vlnové délky jako v případě vzorků ovlivněných fyziologickými inhibitory a vzorků s nedostatečnou intenzitou koagulační reakce.



Obr. 7: Detektor koagulačního analyzátoru Sysmex CS-5100.

Zdroj: Siemens Healthcare Diagnostics, 2014

Intenzita procházejícího světla je měřena od počáteční doby startu do doby ukončení analýzy. Ke zjištění změny světelné absorbance za minutu je použita funkce lineární regrese. Naměřená změna světelné absorbance je přímo úměrná koncentraci D-dimerů v měřeném vzorku (Siemens Healthcare Diagnostics, 2014).

4.3. Postanalytická fáze

Referenční rozmezí D-dimerů u dospělých je 0 – 0,50 mg/l FEU, které je nastaveno dle Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP.

Zvýšená hladina D-dimerů se objevuje při hlubokých žilních trombózách, plicní embolii, DIC a při rozsáhlém traumatu. Fyziologicky se hladina D-dimerů zvyšuje během těhotenství. V graviditě se hladina D-dimerů může zvýšit až na 4,05 mg/l FEU v průběhu 3. trimestru. Takto nastavená hladina v těhotenství je dána dle poskytnutých dat firmou Siemens Healthcare Diagnostics prováděnou studií u těhotných žen (Kunzmann, 2006).

5. Výsledky

Veškerá data jsem získávala z databáze laboratorního informačního systému (LIS) OpenLims a nemocničního informačního systému (NIS) NisAkord v Centrálních laboratořích v Laboratoři hematologie Nemocnice České Budějovice, a.s. Získaná data jsem upravovala programem Microsoft Excel.

Zpracovávala jsem soubor pacientek Oddělení klinické hematologie v Nemocnici České Budějovice za 1. pololetí roku 2015, u nichž byly měřeny koncentrace D-dimerů.

V LIS jsem vyhledala stanovené hodnoty D-dimerů všech pacientek hematologické ambulance, u nichž bylo v 1. pololetí roku 2015 provedeno kvantitativní stanovení hladiny D-dimerů. K potvrzení cíle mé práce jsem si zvolila horní a dolní mez věku od 18 do 40 let, což bylo zvoleno kvůli možné graviditě pacientek. U mladších a starších ročníků je těhotenství méně pravděpodobné.

U těchto pacientek jsem pomocí databáze NIS zjišťovala, zda u nich byla prokázána mutace faktoru V Leiden, což je vrozený trombofilní stav s negativní osobní anamnézou tromboembolie. Pro potvrzení cíle jsem rovněž v databázi NIS dohledávala, zda jsou ženy těhotné a v jakém týdnu gravidity se nacházejí. V případě těhotenství, což je u těchto žen rizikový faktor, je nutná prevence v této situaci. Pacientkám je doporučována antikoagulační léčba, která slouží k prevenci i léčbě TEN s účinkem zabránění srážení krve a vzniku trombu. V hematologické ambulanci jsou k prevenci doporučovány nízkomolekulární hepariny, a to preparáty Clexane a Fraxiparine, které si pacientky aplikují subkutánně.

Takto upravená data z obou systémů jsem zadala do souhrnné tabulky (příloha 1).

5.1. Celková prevalence souboru

Celkový analyzovaný soubor tvoří 234 pacientek ve věku 18 – 40 let. Tuto hranici věku jsem si zvolila díky možné graviditě. U těchto žen byla v průběhu první poloviny roku 2015 měřena koncentrace D-dimerů. U některých těchto žen byla hladina D-dimerů měřena v průběhu daného období častěji, u některých žen pouze jednou.

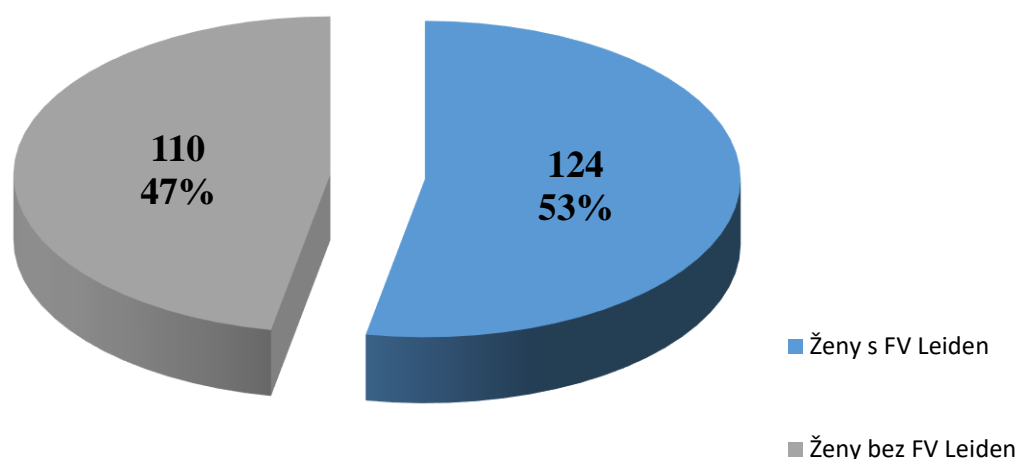
Bylo zjištěno, že k vyšetření stanovení D-dimerů bylo indikováno celkem za dané období 234 žen. Z tohoto počtu, 124 (53 %) žen trpí mutací faktoru V Leiden. U 110 (47 %) žen nebyla tato mutace prokázána. Průměrný věk u žen s Leidenskou mutací je 29let, u žen bez této mutace je průměrný věk 31 let.

Tab. 4: Počty žen s mutací FV Leiden a bez této mutace a jejich průměrný věk.

	Počet	Počet v %	Průměrný věk žen
Ženy s FV Leiden	124	53%	29,8
Ženy bez FV Leiden	110	47%	31,2

Zdroj: Vlastní výpočty.

Celkový počet vyšetřených žen (prevalence Leidenské mutace) na OKH v 1.polovině 2015



Obr. 8: Celkový počet vyšetřených žen.

Zdroj: Vlastní výpočty.

5.2. Porovnání průměrných koncentrací D-dimeru u žen s mutací faktoru V Leiden a u žen bez této mutace

Prvotní soubor analyzovaných dat byl dále rozdělen na ženy s diagnostikovanou mutací faktoru V Leiden a na ženy bez této mutace (tab. 5). Bylo vypočteno, že 77 (62 %) žen z celkového počtu pacientek s diagnostikovanou mutací faktoru V Leiden bylo v té době gravidní a v různém týdnu těhotenství. Negravidních žen s mutací faktoru V Leiden bylo 47 (38%). Gravidních žen bez Leidenské mutace bylo 45 (41%) a negravidních žen bez této mutace bylo 65 (59 %).

Tab. 5: Rozdělení žen dle gravidity a dle mutace faktoru V Leiden (FVL).

	Ženy s mutací FVL		Ženy bez mutace FVL	
	Počet	% zastoupení	Počet	% zastoupení
Gravidní ženy	77	62%	45	41%
Negravidní ženy	47	38%	65	59%
Celkem	124	100%	110	100%

Zdroj: Vlastní výpočty.

Jak již bylo uvedeno v úvodu, některé pacientky, zejména ty těhotné, se odběru krve zúčastnily několikrát, hladina D-dimeru jim byla měřena v průběhu daného období častěji. U některých žen byla hladina D-dimeru měřena za dané období pouze jednou.

Z takto upravených dat byla zpracována základní statistická analýza.

Tab. 6: Koncentrace D-dimerů v mg/l FEU u žen s mutací faktoru V Leiden (FVL).

	Počet vzorků	Prům. koncentrace	Medián	Min.	Max.	Směrodatná odchylka
Gravidní ženy s FVL	157	1,480	1,280	0,160	6,960	1,072
Negravidní ženy s FVL	52	0,310	0,290	0,090	1,030	0,172

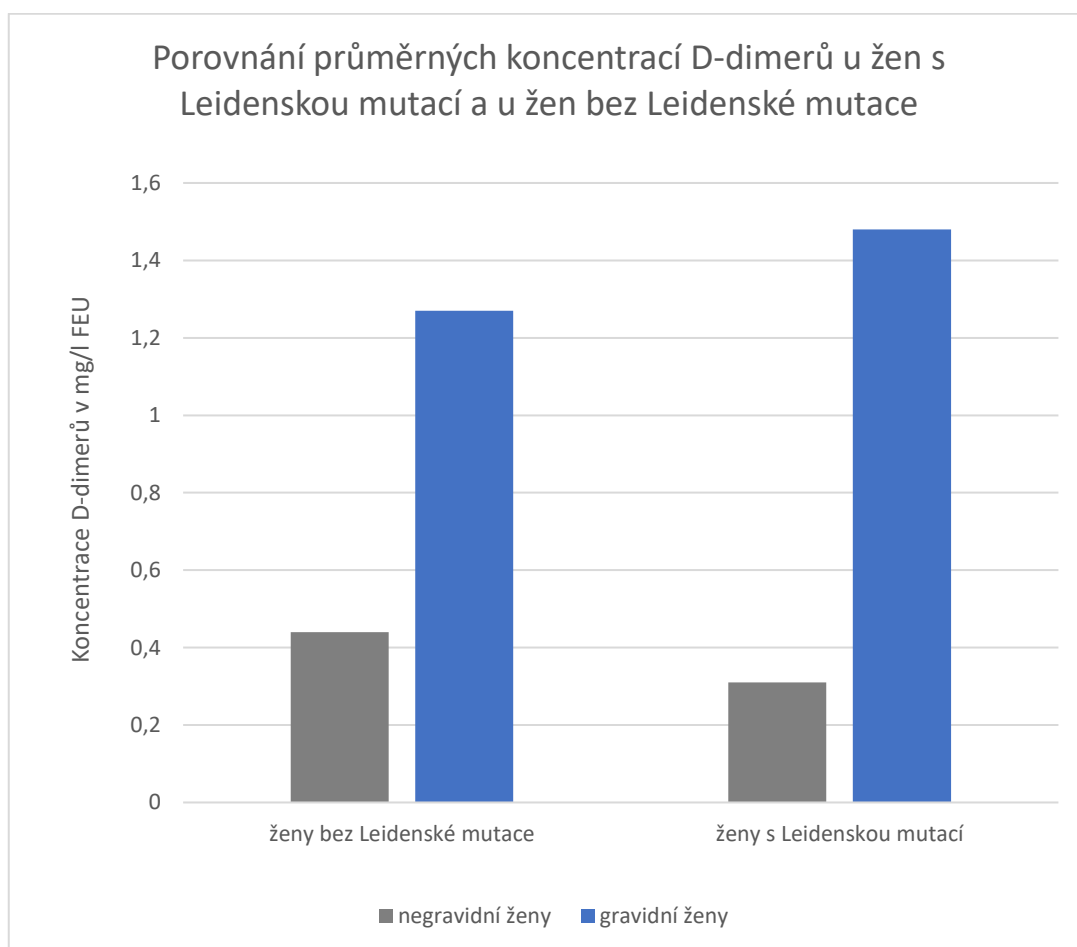
Zdroj: Vlastní výpočty

Tab. 7: Koncentrace D-dimerů v mg/l FEU u žen bez mutace faktoru V Leiden (FVL).

	Počet vzorků	Prům. koncentrace	Medián	Min.	Max.	Směrodatná odchylka
Gravidní ženy bez FVL	116	1,270	0,950	0,170	7,110	1,166
Negravidní ženy bez FVL	88	0,440	0,320	0,080	2,870	0,454

Zdroj: Vlastní výpočty

Z uvedených dat byly použity průměrné koncentrace D-dimerů žen s Leidenskou mutací a bez Leidenské mutace, a to těhotných a netěhotných žen, které byly použity k potvrzení hlavního cíle bakalářské práce, a to že koncentrace D-dimerů v těhotenství u žen s Leidenskou mutací jsou vyšší než u gravidních žen bez této mutace. Vypočtené průměrné koncentrace byly zaznamenány do grafu (obr. 9).



Obr. 9: Porovnání průměrných koncentrací D-dimerů

Zdroj: Vlastní výpočty

Z uvedených dat byl zjištěn nárůst hladiny D-dimerů u gravidních žen s Leidenskou mutací vůči těhotným ženám bez této mutace.

Z dat je též patrné, že v těhotenství stoupá hladina D-dimerů. Hladina D-dimerů jistě stoupá po celou dobu těhotenství, ale není jasné, kdy k tomuto nárůstu dochází. S největší pravděpodobností dochází k nárůstu D-dimerů pozvolna, vrcholu dosáhne v posledních

týdnech těhotenství a při porodu. Proto jsem se rozhodla uspořádat data podle týdnů těhotenství a podle jednotlivých trimestrů v závislosti na hladině D-dimerů. Z dat jsem vyhotovila tabulky a grafy.

5.3. Rozdělení těhotenství dle týdnů

Celkovou dobu těhotenství jsem rozdělila na určité časové úseky zhruba po 5ti týdnech těhotenství a spočítala jsem průměrné hodnoty koncentrací D-dimerů v jednotlivých časových obdobích.

Tab. 8: Průměrné koncentrace D-dimerů v jednotlivých týdnech těhotenství.

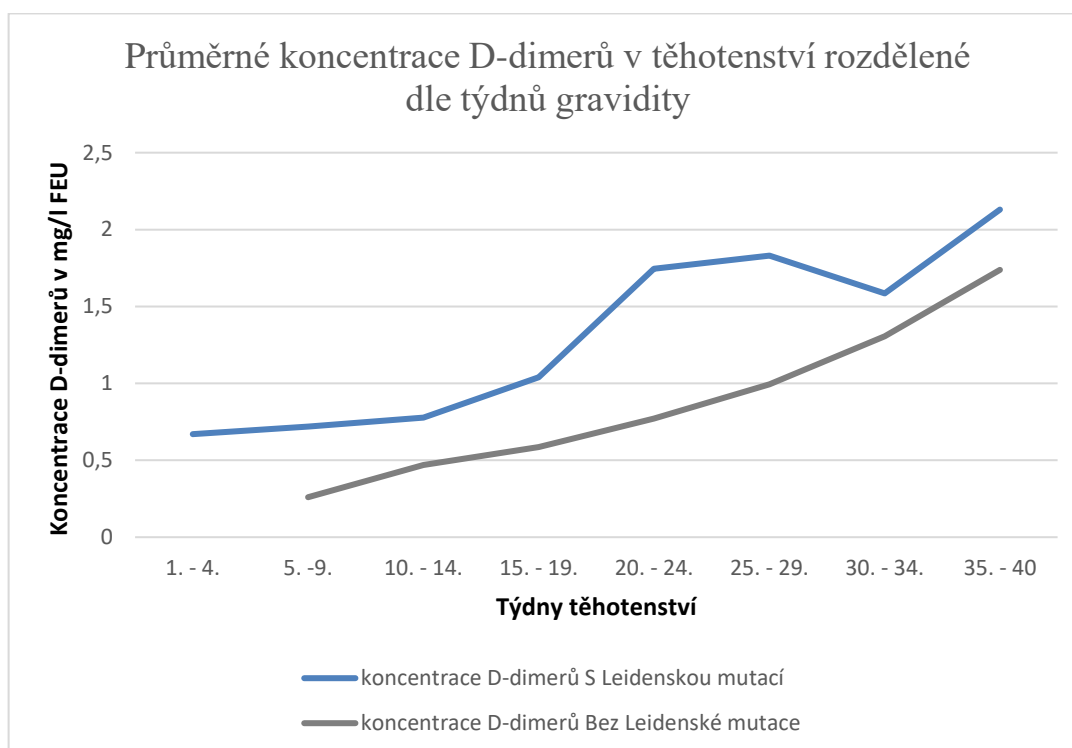
Týden těhotenství	Průměrné koncentrace D-dimerů v mg/l FEU	
	s Leidenskou mutací	bez Leidenské mutace
1. - 4. týden	0,670	-
5. - 9. týden	0,719	0,260
10. - 14. týden	0,777	0,470
15. - 19. týden	1,040	0,587
20. - 24. týden	1,745	0,771
25. - 29. týden	1,830	0,995
30. - 34. týden	1,586	1,307
35. - 40. týden	2,130	1,738

Zdroj: Vlastní výpočty.

V grafu je znázorněno porovnání průměrných koncentrací D-dimerů v jednotlivých časových obdobích – týdnech těhotenství a to u těhotných žen s Leidenskou mutací a u žen bez Leidenské mutace. U žen s Leidenskou mutací je nejnižší průměrná koncentrace D-dimerů 0,670 mg/l FEU, která byla zaznamenána v 1. - 4. týdnu těhotenství, nejvyšší průměrná koncentrace D-dimerů je 2,130 mg/l FEU, která představuje hodnoty v 35. týdnu a těsně před porodem. Tento postupný vzestup představuje téměř 300% nárůst koncentrace D-dimerů po celou dobu těhotenství. Největší vzestup koncentrace D-dimerů je zaznamenán v 20. – 24. týdnu těhotenství a v 35. – 40. týdnu těhotenství.

U žen bez Leidenské mutace jsem v 1. – 4. týdnu těhotenství neměla dostatečný počet vzorků, tudíž jsem tuto hodnotu vynechala. Hodnoty průměrných koncentrací

D-dimerů u žen bez Leidenské mutace jsou v jednotlivých obdobích nižší než u těhotných žen s Leidenskou mutací.



Obr. 10 : Porovnání průměrných koncentrací D-dimerů v jednotlivých týdnech gravidity u žen s Leidenskou mutací a u žen bez Leidenské mutace

Zdroj: Vlastní výpočty

5.4. Rozdělení těhotenství dle trimestrů

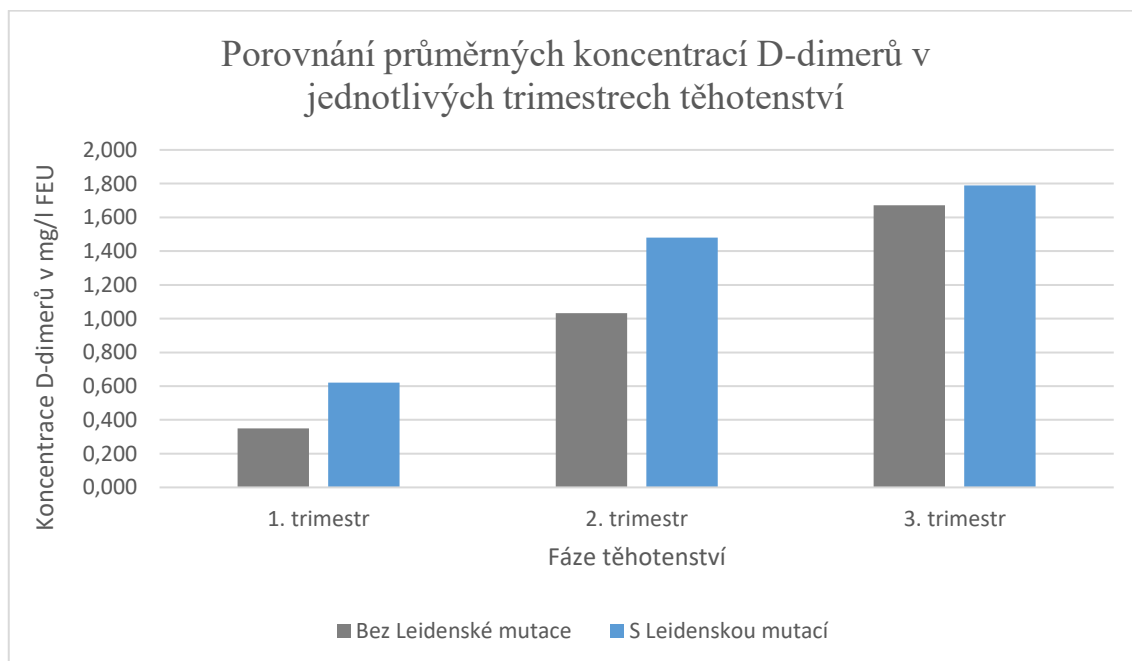
Obdobně jsem rozdělila celé těhotenství do jednotlivých trimestrů. Již z tabulky je zřejmé, že koncentrace D-dimerů u těhotných žen s Leidenskou mutací v jednotlivých trimestrech je jednoznačně vyšší než u žen bez Leidenské mutace.

Tab. č. 9: Průměrné koncentrace D-dimerů v jednotlivých trimestrech

Trimestr těhotenství	Průměrná koncentrace D-dimerů v mg/l FEU	
	Bez Leidenské mutace	S Leidenskou mutací
1. trimestr	0,350	0,620
2. trimestr	1,033	1,480
3. trimestr	1,672	1,790

Zdroj: Vlastní výpočty

Z uvedeného grafu (obr. 11) rovněž vyplývá, že průměrná koncentrace D-dimerů u těhotných žen s Leidenskou mutací je podstatně vyšší než u těhotných žen bez této mutace. Koncentrace se postupně zvyšují po celou dobu těhotenství.



Obr. 11: Porovnání průměrných koncentrací D-dimerů v jednotlivých trimestrech.

Zdroj: Vlastní výpočty

5.5. Antikoagulační léčba

K potvrzení dílčího cíle mé práce jsem se snažila setřídit analyzovaná data podle toho, zda pacientky užívají antikoagulační léčbu, která je pacientkám doporučována k léčbě i k prevenci tromboembolické nemoci.

Do tabulky jsem zanesla průměrné koncentrace D-dimerů žen s Leidenskou mutací a bez Leidenské mutace, a to žen, které jsou gravidní a které užívají antikoagulační léčbu a gravidních žen, které antikoagulační léčbu prozatím neužívají (tab. 10).

Tab. 10: Průměrná koncentrace D-dimerů v souvislosti s antikoagulační léčbou

Gravidní ženy	Průměrná koncentrace D- dimerů v mg/l FEU			
	S Leidenskou mutací		Bez Leidenské mutace	
	S léčbou	Bez léčby	S léčbou	Bez léčby
	1,551	1,296	1,532	0,806

Zdroj: Vlastní výpočty

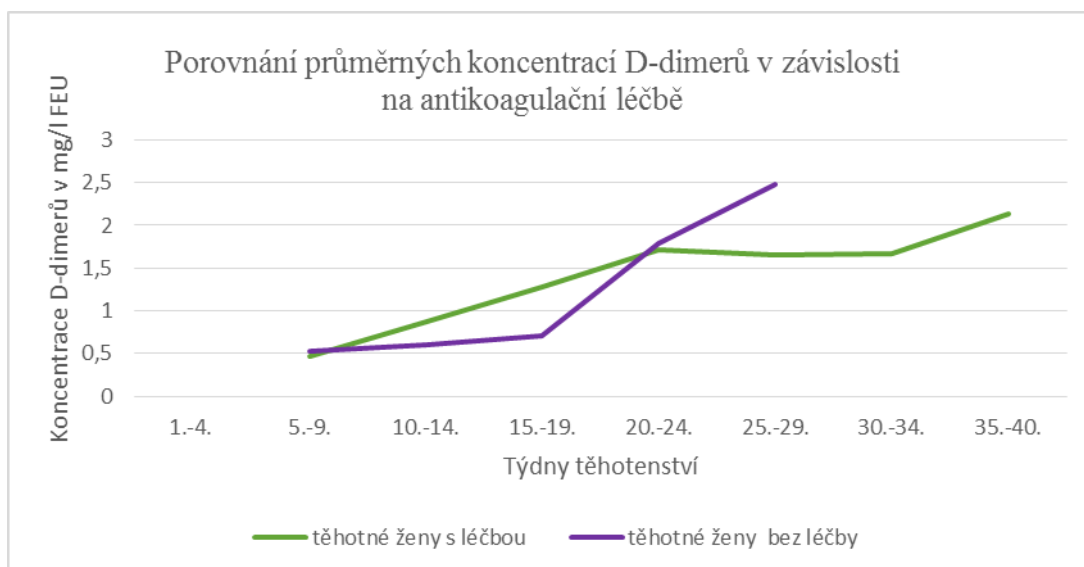
Protože se v mé bakalářské práci zabývám gravidními ženami s mutací faktoru V Leiden, soustředila jsem se právě na tyto ženy. U těhotných žen s Leidenskou mutací jsem vyhotovila průměrné koncentrace D- dimerů v jednotlivých týdnech těhotenství, a to u žen, které užívají antikoagulační léčbu a u žen, které antikoagulační léčbu prozatím neužívají (tab. 11). Jelikož jsem pro některé týdny těhotenství neměla dostatečný počet vzorků, průměrné hodnoty D-dimerů jsem u těchto týdnů vynechala.

Tab. 11: Průměrné koncentrace D-dimerů gravidních žen s Leidenskou mutací v souvislosti s antikoagulační léčbou.

Týden těhotenství	Průměrná koncentrace D-dimerů v mg/l FEU u žen s Leidenskou mutací	
	Těhotné ženy s léčbou	Těhotné ženy bez léčby
1. - 4. týden	-	-
5. - 9. týden	0,467	0,526
10. - 14. týden	0,873	0,602
15. - 19. týden	1,279	0,712
20. - 24. týden	1,713	1,795
25. - 29. týden	1,651	2,48
30. - 34. týden	1,671	-
35. - 40. týden	2,132	-

Zdroj: Vlastní výpočty.

V grafu (obr. 12) jsem naznačila vliv antikoagulační léčby na koncentraci D-dimerů u gravidních pacientek s Leidenskou mutací, a to u žen, které užívají antikoagulační léčbu a u žen, které prozatím antikoagulační léčbu neužívají.



Obr. 12: Porovnání průměrných koncentrací D-dimerů v závislosti na antikoagulační léčbě.

Zdroj: Vlastní výpočty

5.6. Rezistence na aktivovaný protein C

Na malém počtu vzorků jsem porovnala funkční koagulační stanovení APC rezistence (APC-R) s genetickým vyšetřením Leidenské mutace, které se stanovuje metodou PCR. Zjišťovala jsem, zda funkční vyšetření APC-R je dostatečně citlivé pro screening nově příchozích pacientů s možnou Leidenskou mutací. Výsledky APC-R jsem porovnávala s výsledky genetického vyšetření.

Celkem jsem vybrala 97 vzorků žen, které měly stanovené genetické vyšetření mutace faktoru V Leiden metodou PCR a rovněž hematologické vyšetření APC-R.

Principem funkčního testu vyšetření APC-R je aktivace proteinu C hadím jedem z *Agkistrodon contortix* (Jižní zmije). Následně se u vzorku plasmy provede stanovení zředěného „Russels Viper Venom Time“. V případě normálního vzorku je přidáním aktivátoru k proteinu C výsledný čas prodloužen 2 – 3x oproti v testu s přidáním pufru. U osob s mutací faktoru V Leiden způsobí aktivace proteinu C hadím jedem pouze malé prodloužení oproti testu s pufrům (obvykle méně než 1,5 násobek). Pro stanovení výsledku by měl být stanoven poměr koagulačního času s aktivátorem z hadího jedu ke koagulačnímu času bez aktivátoru.

Výsledky APC-R menší nebo rovné 1,5 ukazují na Leidenskou mutaci. Hodnoty mezi 1,5 – 2,1 se označují jako tzv. šedá zóna a tyto hodnoty ukazují na nízké koncentrace

proteinu C a tyto vzorky by měly být vyšetřeny genovou analýzou. Hodnoty větší než 2,1 nenaznačují na Leidenskou mutaci (tab. 12).

Tab. 12: Porovnání funkčního stanovení APC-R s genetickým vyšetřením mutace faktoru V Leiden.

Hodnoty APC-R	Počet vzorků vyšetřených na APC-R	Počet pozitiv. vzorků vyšetřených na Leidenskou mutaci	Počet negat.vzorků vyšetřených na Leidenskou mutaci	% negativních stanovení Leidenské mutace
> 2,1 včetně	46	0	46	0%
1,5-2,1 (šedá zóna)	25	21	4	16%
< 1,5 včetně	26	26	0	0%

Zdroj: Vlastní výpočty

6. Diskuse

Je všeobecně známo, že v průběhu těhotenství stoupá hladina D-dimerů. Tato práce se zabývá hladinou D-dimerů v těhotenství u žen s Leidenskou mutací a vlivem případné antikoagulační léčby na tuto hladinu.

Těhotenství je z hematologického pohledu získaný „fyziologický“ hyperkoagulační stav. Je to období s vyšším rizikem tromboembolické nemoci. U těhotných žen s vrozeným trombofilním stavem, který představuje mutace faktoru V Leiden, riziko trombózy signifikantně stoupá. Vyšetření D-dimerů v průběhu těhotenství je užitečné pro diagnostiku žilní trombózy a komplikace spojené s těhotenstvím a včasné zahájení léčby (Eichinger, 2005).

Bylo zjištěno, že z celkového počtu 234 sledovaných žen trpí mutací faktoru V Leiden 124 žen, což je 53% (obr. 8). V České republice se udává prevalence této mutace přibližně 8,8 % (Kvasnička, 2012), což je podstatně nižší procento, ale musíme však přihlídnout ke skutečnosti, že daný soubor je nemocničního prostředí, kde většina těchto pacientek je v hematologické ambulanci dispenzarizována a léčena právě pro přítomnost mutace faktoru V Leiden. Rovněž i výběr sledovaného souboru, a to vyšetření D-dimerů, které jsou indikovány u pacientek, u nichž je podezření na trombofilní stav, ovlivnilo celkovou prevalenci tohoto souboru.

Byl zjištěn poměrně velký podíl těhotných žen (62%) s diagnostikovanou mutací faktoru V Leiden, které se nacházely v různém týdnu těhotenství (tab. 5). Přítomnost vrozeného trombofilního stavu Leidenské mutace a rizikového faktoru těhotenství zvyšuje riziko trombózy 8 – 52 násobně (Robertson et al., 2006), takže proto při každé hematologické kontrole je u pacientek mimo jiné sledována i koncentrace D-dimerů. Pravidelné kontroly hemokoagulačních parametrů v průběhu těhotenství a pečlivé sledování výskytu tromboembolických komplikací je u gravidních žen s trombofilním stavem nezbytné (Binder et al., 2012). Ostatní ženy jsou sledovány v hematologické ambulanci pro jiný hyperkoagulační stav či jiné hematologické onemocnění, např. pro mutaci protrombinu G20210A, pro hyperhomocysteinémii nebo zvýšenou hladinu faktoru VIII.

Při statistické analýze byly zjištěny průměrné koncentrace D-dimerů u těhotných a netěhotných žen s Leidenskou mutací a bez Leidenské mutace (tab. 6 a 7). U těhotných žen s Leidenskou mutací byly nalezeny vyšší hodnoty D-dimerů, než u těhotných žen bez této mutace. Tato skutečnost byla potvrzena i studií prováděnou na I. Interní klinice

ve Vídni, kde byly porovnávány koagulační parametry žen s mutací faktoru V Leiden a u žen bez této mutace (Eichinger et al., 1999). Tímto je potvrzen cíl mé práce, že hladina D-dimerů u těhotných žen s mutací faktoru V Leiden je vyšší než u žen bez této mutace.

Z dat je též patrné, že koncentrace D-dimerů opravdu narůstá, což je způsobeno faktem, že hladina D-dimerů stoupá v graviditě (Pecka, 2004). Je však všeobecně známo, že hladina D-dimerů stoupá s věkem. Toto tvrzení však v této práci nelze brát v potaz. Průměrný věk obou skupin pacientek se pohybuje kolem 30 let (tab. 4).

Neočekávaným výsledkem pro mě byla průměrná hodnota D-dimerů u netěhotných žen bez Leidenské mutace (0,44 mg/l FEU) (tab. 7, obr. 9), která je o něco málo vyšší než u netěhotných žen s Leidenskou mutací. Toto lze vysvětlit tím, že v daném souboru jsou uvedené i ženy s trombózou, které mají hodnotu D-dimerů vyšší, a tudíž tuto průměrnou hodnotu ovlivnily.

Z dosažených výsledků lze vyvodit, že hladina D-dimerů v graviditě stoupá, ať se jedná o ženy s Leidenskou mutací nebo bez Leidenské mutace (obr. 9). Na všech úrovních lze pozorovat, že koncentrace D-dimerů v graviditě je jednoznačně vyšší (Eichinger et al., 1999).

Hypotézu, že koncentrace D-dimerů po celé těhotenství postupně vzrůstá, jsem se snažila potvrdit statistickými výpočty, při nichž bylo celé těhotenství rozděleno do jednotlivých týdnů a následně do třech trimestrů.

Porovnáním průměrných koncentrací v grafu (obr. 9) v jednotlivých týdnech u gravidních žen s Leidenskou mutací a u žen bez Leidenské mutace byl zjištěn postupný vzestup koncentrace D-dimerů téměř o 300% v průběhu celého těhotenství. Největší nárůst koncentrace D-dimerů byl zjištěn v 20. – 24. týdnu a 35. – 40. týdnu těhotenství u žen s Leidenskou mutací. Naopak byl zde zjištěn pokles v 30. – 34. týdnu. Tento pokles je nejspíše způsoben vlivem antikoagulační léčby, která je u některých žen nasazována přibližně poslední měsíc před porodem. Zvýšené hodnoty D-dimerů jsou jedním z kritérií nasazení antikoagulační léčby.

Porovnání průměrných koncentrací v jednotlivých trimestrech jsem naznačila v tabulce č. 9 a grafu (obr. 11). První trimestr je definován od početí do 12. týdne těhotenství, následuje druhý trimestr, který trvá od 13. týdne do 27. týdne těhotenství a třetí trimestr je počítán od 28. týdne do 40. týdne těhotenství (Hájek et al., 2014). Jednotlivé průměrné hodnoty D-dimerů jsem porovnávala s hodnotami D-dimerů

stanovenými firmou Siemens Medical Solution Diagnostic (Kunzmann 2006), která stanovila průměrné hodnoty pro první trimestr 0,65 mg/l FEU, pro druhý trimestr 0,98 mg/l FEU a třetí trimestr 1,84 mg/l FEU. V průběhu celého těhotenství byly mnou zjištěné průměrné hodnoty D-dimerů oproti práci Kunzmannova v prvním trimestru nižší a v dalších dvou trimestrech vyšší. V prvním trimestru se mé hodnoty D-dimerů lišily o 4 %, ve druhém trimestru se tyto hodnoty lišily o 66% a ve třetím trimestru o 6%. V další studii hodnocení D-dimerů v graviditě (Abbassi - Ghanavati, 2010), pro kterou jsou stanoveny referenční meze pro první trimestr 0,050 – 0,95 mg/l FEU, v druhém trimestru 0,32 – 1,29 mg/l FEU, a třetím trimestru 0,13 – 1,7 mg/l FEU, jsou dle této studie mé hodnoty D-dimerů bližší ve všech trimestrech. Mnoho dalších publikovaných studií se snaží stanovit průměrné koncentrace D-dimerů pro jednotlivé trimestry a použít tyto referenční meze pro klinickou praxi.

K potvrzení dílčího cíle mé práce jsem se snažila setřídit analyzovaná data podle toho, zda pacientky užívají antikoagulační léčbu, která je pacientkám doporučována k léčbě i prevenci tromboembolické nemoci.

V grafu (obr. 12) jsem naznačila vliv antikoagulační léčby na koncentraci D-dimeru u gravidních pacientek s mutací faktoru V Leiden, které užívaly antikoagulační léčbu, a u gravidních pacientek s mutací faktoru V Leiden, které byly prozatím bez antikoagulační léčby.

Antikoagulační léčba se nasazuje dle stupně těhotenství, čím je těhotenství pokročilejší, tím je větší pravděpodobnost, že bude nasazena antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem. Jedním z dalších kritérií pro nasazení antikoagulační léčby je zvyšující se hladina D-dimerů (Penka et al, 2013).

Z grafu (obr. 12) vyplývá, že těhotné ženy bez léčby dosáhnou hodnot D-dimerů cca 2,5 mg/l FEU už polovině těhotenství, zatímco těhotné ženy s léčbou těchto hodnot dosahují až v posledních týdnech těhotenství nebo před porodem. Z grafu lze dále vyčíst, že u těhotných žen bez léčby stoupá hodnota D-dimeru od 10. týdne velmi prudce, zatímco u žen s léčbou stoupá hodnota D-dimeru pozvolna a graduje až v závěru těhotenství.

Na malém počtu vzorků jsem porovnávala funkční koagulační stanovení APC-R s genetickým vyšetřením Leidenské mutace, která se stanovuje metodou PCR (tab. 12). Zjišťovala jsem, zda funkční vyšetření APC-R je dostatečně citlivé pro screening nově

příchozích pacientů s možnou Leidenskou mutací. Výsledky APC-R jsem porovnávala s výsledky genetického vyšetření.

Ze získaných výsledků vyplývá, že pro diagnostiku Leidenské mutace je funkční stanovení APC-R vhodné a hranice šedé zóny jsou správně nastaveny. Vzorky pod hodnotu 1,5 byly porovnávány s genetickým vyšetřením a následně bylo zjištěno, že pacientky mají ve velké většině prokázanou mutaci faktoru V Leiden. Hodnoty APC-R mezi 1,5 – 2,1 v tzv. šedé zóně, ukazují na nízké koncentrace proteinu C a tyto vzorky by měly být dále vyšetřeny genovou analýzou. V této zóně dle porovnání je většina vzorků pozitivních na Leidenskou mutaci. U 4 (16%) vzorků byla Leidenská mutace negativní, nicméně hodnoty APC-R se pohybovaly u horní negativní hranice. Hodnoty větší než 2,1 nenaznačují na Leidenskou mutaci.

7. Závěr

Bylo potvrzeno, že koncentrace D-dimerů u těhotných žen s mutací faktoru V Leiden je vyšší oproti koncentraci D-dimerů u těhotných žen bez této mutace. Koncentrace D-dimerů narůstá po celou dobu těhotenství, největšího nárůstu bylo dosaženo v 20. – 24. týdnu a 35. – 40. týdnu těhotenství.

Bylo potvrzeno, že těhotné ženy bez antikoagulační léčby dosahují vyšších hodnot D-dimerů už v polovině těhotenství, zatímco těhotné ženy s antikoagulační léčbou těchto hodnot dosahují až v posledních týdnech těhotenství před porodem. Tímto byl potvrzen cíl mé práce, že podstatný vliv na hladinu D-dimerů má doporučená antikoagulační léčba.

V průběhu analýzy práce jsem potvrdila jako vedlejší cíl mé bakalářské práce, že funkční stanovení APC-R je vhodné pro screening nově příchozích pacientů s možnou mutací faktoru V Leiden.

8. Seznam použitých zdrojů

ABBASSI – GHANAVATI, M., GREER, L., G., CUNNINGHAM, F., G., 2009. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinics. *Obstetrics and Gynecology*. 114(6), 1326 – 1331, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8+.

ADAM, Z., VORLÍČEK, J., 2007. *Hematologie pro praktické lékaře*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-453-9.

BINDER, T., VAVŘINKOVÁ, B., HADAČOVÁ, I., HRACHOVINOVÁ, I., SALAJ, P., HRUDA, M., 2012. Představuje asymptomatické nosičství mutace FV Leiden a FII protrombin v heterozygotní konfiguraci zvýšené riziko tromboemolických komplikací v průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí? *Česká gynekologie*. 77 (1), 25-30.

BULÍKOVÁ, A., 2016. Klinické projevy antifosfolipidového syndromu. In: ŽÁK, P. (eds). Sborník příspěvků ke konferenci XVII. *Česko-slovenská konference laboratorní hematologie*. Hradec Králové: s 19.

DULÍČEK, P., MALÝ, J., KALOUSEK, I., BERÁNEK, M., PECKA, M., 2005. Výskyt venózního tromboembolismu u žen s Leidenskou mutací v souvislosti s graviditou a šestinedělím. *Česká gynekologie*. 2(70), 133-138.

DYR, J., E., 2006. Co stanovují testy na D-Dimer? In: PECKA, M., MALÝ, J. (eds). Sborník příspěvků ke konferenci XI. *Česko – slovenská konference laboratorní hematologie*. Hradec Králové: s. 728 – 729. ISBN 80-86780-29-5.

EICHINGER, S., 2005. D-dimer testing in pregnancy. *Seminars in vascular medicine*. 5(4), 375-378, doi: 10.1055/s-2005-922483.

EICHINGER, S., WELTERMANN, A., PHILIPP, K., HAFNER, E., KAIDER, A., KITTL, E., M., BRENNER, B., MANNHALTER, C., LECHNER, K., KYRLE, P., A., 1999. Prospective evaluation of hemostatic systém activation and trombin potential in

healty pregnant women with and without factor V Leiden. *Thrombosis and Haemostasis*. 82 (4), 1232- 1236.

GAILLYOVÁ, R., ČECH, Z., VILÉMOVÁ, M., PRÁŠILOVÁ, Š., KALINA, Z., ŠOUKALOVÁ, J., OLTOVÁ, A., VIŠŇOVÁ, H., PENKA, M., VENTRUBA, P., 2005. Vrozené trombofilie a cytogenetické nálezy u pacientů s opakovanými fetálními ztrátami. *Praktická gynekologie*. 3, 9-12.

HÁJEK, Z., ČECH, E., MARŠÁL, K., a kolektiv, 2014. *Porodnictví*. 3. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

INDRÁK, K., 2014. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-722-4.

JFDWOLFF, 2005. Schéma fibrinolýzy [online]. [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Fibrinolysis.png>.

KAŠPAROVÁ, M., 2017. Laboratorní příručka LKCHI. Směrnice Nemocnice České Budějovice.

KESSLER, P., 2006. Trombofilní stavy. *Interní medicína pro praxi*. 9, 374 – 379. ISSN 1212-7299.

KESSLER, P., KRČOVÁ, V., 2010. Zásady léčby heparinem, nízkomolekulárními hepariny a warfarinem. *Lékařské listy*. 4, 22 – 24.

KOTLÍN, R., DYR, J., E., 2008. Tvorba fibrinu a jeho degradace. *Chemické listy*. 102, 314 – 318.

KRČOVÁ, V., HLUŠÍ A., PALOVÁ, M., SLAVÍK, L., ÚLEHLOVÁ, J., 2012. Nová antikoagulancia – možnosti monitorování antikoagulačního účinku (dabigatran). *Interní medicína*. 14 (8 a 9), 318 – 321.

KŘEPELKA, P., 2007. Trombofilie a těhotenství [online]. Praha: Ústav pro matku a dítě, Praha IPVZ, Katedra gynekologie a porodnictví [cit. 2016-08-02]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilie-a-tehotenstvi-285073>.

KUBISZ, P., 2005. Trombofilné stavy. *Transfúze a hematologie dnes*. 11, 49-50. ISSN 1213 – 5763.

KUJOVICH, J., L., 2011. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine*. 13(1), 1-16. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.

KUNZMANN., E. 2006. Siemens Healthcare Diagnostics. Innovance D-dimer data from pregnant women.

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

KVASNIČKA, J., 2004. Antikoagulační léčba v gynekologii a porodnictví. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 13(2), 194 – 213.

KVASNIČKA, J., 2010. Prevence a léčba žilní tromboembolické nemoci. *Medicina po promoci 2*.

KVASNIČKA, J., 2012. Trombofilní stavy v porodnictví [online]. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Trombotické centrum a Centrální hematologické laboratoře [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/trombofilni-stavy-v-porodnictvi-463807>.

MATÝŠKOVÁ, M., ZAVŘELOVÁ, J., HRACHOVINOVÁ, J., 1999. *Hematologie pro zdravotní laboranty*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků v Brně. ISBN 80-7013-278-7.

MAYER, O., POKLOPOVÁ, Z., MÁDR, T., MARTÍNKOVÁ, I., 2003. D-dimery v diagnostice hluboké žilní trombózy. *Vnitřní lékařství*. 8(52), 598 – 602.

PECKA, M., 2000. *Přehled laboratorní hematologie IV*. Praha: Galén.

PECKA, M., 2004. *Laboratorní hematologie v přehledu: fyziologie a patofyziologie hemostázy*. Český Těšín: Finidr. ISBN 80-866-8203-X.

PECKA, M., MALÝ, J., SLEZÁKOVÁ, E., DULÍČEK P., 2001. D-dimery – laboratorní stanovení a klinické použití. In: MALÝ, J., PECKA, M. (eds). Sborník příspěvků ke konferenci *VIII. česko – slovenská konference o trombóze a hemostáze*. Hradec Králové: s. 36, ISBN 80-902753-4-6.

PENKA, M., 2001. *Hematologie*. Praha: Grada. ISBN 80-247-0023-9.

PENKA, M., BINDER, T., DULÍČEK, P., 2013. Antitrombotické zajištění těhotných žen podle rizika tromboembolické nemoci (TEN) – doporučený postup. *Česká gynekologie*. 78, Supplementum, 34 – 36.

PETROVIČ, T., KOLLER, T., PAYER, J., 2008. D-diméry a venózní tromboembolizmus. *Interná medicína*. 12, 633 – 636.

PROCHÁZKA, M., GEIEROVÁ, M., 2003. Trombofilní stavy v porodnictví. In: MALÝ, J., PECKA, M. (eds). Sborník příspěvků ke konferenci *X. Česko – slovenská konference o trombóze a hemostáze*. Hradec Králové: s. 84 – 87. ISBN 80-903238-5-5.

POUL, H., 2006. Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci. *Vnitřní lékařství*. 12, 17 – 25. ISSN 0042-773X.

RACEK, J., et al., 2006. *Klinická biochemie*. 2. přepracované vydání. Praha: Galén. ISBN 80-7262-324-2.

ROBERTSON, L., WU, O., LANGHORNE, P., TWADDLE, S., CLARK, P., LOWE, G., D., WALKER, I., D., GRAEAVES, M., BRENKEL, I., REGAN, L., GREER, I., A., 2006. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*. 132(2), 171 – 196.

ROUČKOVÁ, N., 2015. Kvantitativní stanovení hladiny D-dimerů imunoturbidimetrickým testem koagulačním analyzátozem Sysmex CS-5100 a CS-2100i. Standartní operační postup Nemocnice České Budějovice.

ROUČKOVÁ, N., 2016 a. Průchod vzorku PHEM. Pracovní postup Nemocnice České Budějovice.

ROUČKOVÁ, N., 2016 b. Obsluha koagulačního analyzátoru Sysmex CS-5100 a CS-2100i. Pracovní postup Nemocnice České Budějovice.

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2014. Návod k použití Sysmex CS-5100. Marburg.

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2017. Sysmex CS-5100 System [online]. [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <https://www.healthcare.siemens.cz/hemostasis/systems/sysmex-cs-5100-system>.

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2017. Innovance D-dimer [online]. [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <https://www.healthcare.siemens.cz/hemostasis/have-you-powered-up-your-lab-with-innovance>.

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, 2016. Aplikační list Innovance D-dimer. Marburg.

SUDROVÁ, M., KVASNIČKA, J., LINHARTOVÁ, P., MAZUCH, J., 2007. Trombofilie v těhotenství – fyziologie a patofyziologie hemokoagulačních změn v normální graviditě a při některých patologických těhotenských stavech. *Časopis lékařů českých*. 146, 853 – 857. ISSN 0008-7335.

9. Přílohy

Příloha 1: Analyzovaná data 1. pololetí roku 2015

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
1	Kk-0383	11.05.2015	1,14	N	20	-	
	Kk-0335	01.06.2015	1,06	N	24	-	
2	Kk-0376	02.02.2015	2,53	A	36	A	
3	Kk-0295	31.03.2015	0,15	N	-	-	2,96
4	Kk-0372	24.03.2015	3,41	A	36	-	1,64
5	Kk-0359	09.03.2015	0,08	N	-	-	2,47
6	Kk-0362	03.04.2015	0,28	A	-	A	1,47
7	Kk-0350	27.02.2015	0,39	N	-	-	2,48
8	Kk-0247	24.02.2015	0,25	A	-	-	1,19
9	Kk-0387	10.03.2015	0,81	A	-	-	1,33
10	Kk-0401	19.03.2015	0,23	N	-	-	1,87
11	Kk-0274	17.03.2015	0,27	N	-	-	3,61
12	Kk-0406	13.01.2015	1,43	A	32	-	
13	Kk-0389	12.01.2015	1,28	N	24	-	
	Kk-0398	09.03.2015	1,99	N	32	A	
	Kk-0382	30.03.2015	1,80	N	35	A	
	Kk-0376	27.04.2015	1,99	N	38	A	
14	Kk-0346	27.01.2015	0,53	N	20	A	
	Kk-0413	16.03.2015	0,76	N	27	A	
	Kk-0378	27.04.2015	1,26	N	33	A	
	Kk-0358	18.05.2015	1,48	N	37	A	
15	Kk-0355	09.03.2015	0,28	A	-	-	
16	Kk-0246	20.01.2015	0,35	N	-	-	
	Kk-0295	16.06.2015	0,36	N	-	-	
17	Kk-0246	03.06.2015	0,61	N	-	-	2,58
18	Kk-0463	04.05.2015	0,44	A	9	A	
	Kk-0316	16.06.2015	0,67	A	14	A	
19	Kk-0347	12.01.2015	0,70	A	14	A	
	Kk-0425	02.03.2015	1,09	A	21	A	
	Kk-0317	30.03.2015	0,98	A	24	A	
	Kk-0351	11.05.2015	1,10	A	29	A	
	Kk-0352	08.06.2015	1,48	A	33	A	
20	Kk-0372	22.06.2015	0,88	A	9	A	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
21	Kk-0285	24.02.2015	0,28	N	-	-	
22	Kk-0520	07.04.2015	2,01	N	14	A	
	Kk-0383	05.05.2015	3,53	N	18	A	
	Kk-0390	18.05.2015	4,12	N	22	A	
	Kk-0369	15.06.2015	5,45	N	26	A	
	Kk-0377	29.06.2015	7,11	N	30	A	
23	Kk-0366	04.02.2015	0,19	N	-	-	3,17
24	Kk-0360	24.02.2015	0,75	A	14	A	1,41
25	Kk-0371	31.03.2015	0,14	N	-	-	
26	Kk-0329	23.06.2015	0,42	N	-	-	
27	Kk-0339	20.01.2015	2,64	A	36	A	
28	Kk-0380	24.03.2015	0,31	A	-	-	1,61
29	Kk-0402	13.01.2015	0,87	A	27	-	
	Kk-0301	24.02.2015	1,89	A	33	A	
	Kk-0334	24.03.2015	3,29	A	37	A	
	Kk-0331	30.03.2015	3,26	A	38	A	
30	Kk-0351	23.02.2015	1,61	N	28	-	2,33
	Kk-0387	23.03.2015	1,91	N	32	A	
	Kk-0342	21.04.2015	2,12	N	36	A	
31	Kk-0230	06.01.2015	1,98	A	35	A	
	Kk-0288	27.01.2015	3,35	A	38	A	
32	Kk-0462	13.04.2015	0,40	N	-	-	
33	Kk-0176	31.03.2015	0,95	N	-	-	
34	Kk-0345	19.06.2015	0,27	N	-	-	2,92
35	Kk-0266	14.04.2015	0,67	N	-	-	2,96
	Kk-0357	18.05.2015	0,32	N	-	-	
36	Kk-0270	21.01.2015	2,87	N	-	A	
	Kk-0233	25.02.2015	0,58	N	-	A	
	Kk-0245	20.05.2015	0,57	N	-	A	
	Kk-0241	17.06.2015	0,63	N	-	A	
37	Kk-0412	04.05.2015	1,93	N	32	A	
	Kk-0119	11.05.2015	3,03	N	35	A	
38	Kk-0180	02.02.2015	0,78	N	27	-	
	Kk-0356	30.03.2015	0,76	N	35	-	
39	Kk-0356	13.01.2015	0,81	A	20	A	
	Kk-0335	03.03.2015	2,59	A	30	A	
40	Kk-0318	30.03.2015	0,37	A	3	A	
	Kk-0384	04.05.2015	0,50	A	8	A	
	Kk-0345	22.06.2015	1,66	A	14	A	
41	Kk-0385	13.01.2015	0,99	N	36	A	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
42	Kk-0472	29.06.2015	0,36	N	-	-	2,76
43	Kk-0439	10.02.2015	0,37	N	-	-	
44	Kk-0416	28.04.2015	0,19	N	-	A	4,05
45	Kk-0367	17.03.2015	0,36	N	-	-	
46	Kk-0385	05.05.2015	0,39	A	-	A	1,66
47	Kk-0331	16.06.2015	0,22	N	-	-	
48	Kk-0296	06.01.2015	1,35	A	19	A	
	Kk-0339	10.02.2015	2,94	A	25	A	
49	Kk-0271	30.06.2015	0,19	N	-	-	2,7
50	Kk-0328	22.06.2015	1,03	N	-	-	2,13
51	Kk-0354	03.02.2015	1,12	N	26	-	
	Kk-0337	03.03.2015	1,07	N	30	-	
	Kk-0251	16.04.2015	1,69	N	37	-	
52	Kk-0307	24.03.2015	0,85	N	22	-	
	Kk-0336	12.05.2015	0,56	N	29	-	
	Kk-0249	30.06.2015	0,90	N	35	A	
53	Kk-0303	20.01.2015	2,53	N	-	-	2,1
	Kk-0252	09.03.2015	2,17	N	-	-	
54	Kk-0360	29.06.2015	2,40	A	18	A	
55	Kk-0352	11.05.2015	0,42	A	18	A	
	Kk-0210	23.06.2015	0,78	A	24	A	
56	Kk-0412	09.02.2015	1,29	A	30	A	
	Kk-0394	23.03.2015	1,69	A	37	A	
57	Kk-0372	28.04.2015	2,20	N	38	A	
58	Kk-0331	03.02.2015	0,81	A	19	A	
	Kk-0388	07.04.2015	0,76	A	27	A	
	Kk-0392	25.05.2015	0,96	A	33	A	
	Kk-0358	22.06.2015	1,24	A	37	A	
59	Kk-0322	17.02.2015	0,14	N	-	-	2,62
60	Kk-0302	24.02.2015	0,50	A	-	-	1,63
61	Kk-0334	06.03.2015	0,17	N	-	A	2,51
62	Kk-0383	13.01.2015	1,05	A	34	A	
63	Kk-0410	12.01.2015	0,43	N	22	A	
	Kk-0419	23.02.2015	0,66	N	27	A	
	Kk-0409	23.03.2015	0,81	N	31	A	
	Kk-0373	20.04.2015	1,19	N	35	A	
64	Kk-0484	01.06.2015	0,37	N	-	-	
65	Kk-0400	29.06.2015	0,22	A	-	-	
66	Kk-0337	03.04.2015	0,12	N	-	-	2,1
67	Kk-0226	27.02.2015	0,47	N	23	A	
	Kk-0267	03.04.2015	0,50	N	24	A	
	Kk-0263	06.05.2015	0,79	N	28	A	
	Kk-0191	10.06.2015	1,13	N	33	A	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
68	Kk-0333	06.03.2015	0,24	A	-	A	1,38
69	Kk-0294	26.05.2015	0,87	A	17	-	
70	Kk-0391	25.05.2015	0,10	A	-	-	
71	Kk-0394	10.03.2015	0,97	A	22	-	
	Kk-0368	12.05.2015	5,01	A	26	-	
	Kk-0327	26.05.2015	1,59	A	28	A	
	Kk-0292	23.06.2015	2,42	A	32	A	
72	Kk-0345	15.06.2015	0,55	A	20	A	
73	Kk-0370	01.06.2015	1,11	A	24	A	1,57
74	Kk-0243	24.02.2015	0,49	A	-	-	1,48
75	Kk-0299	28.05.2015	0,74	A	7	-	1,6
76	Kk-0319	23.01.2015	0,99	N	22	-	2,58
	Kk-0313	17.04.2015	1,30	N	36	-	
77	Kk-0405	24.04.2015	0,17	N	-	-	2,1
78	Kk-0297	12.01.2015	0,26	N	-	-	
	Kk-0380	04.05.2015	0,27	N	-	-	
79	Kk-0349	09.06.2015	0,11	N	-	-	2,34
80	Kk-0490	13.01.2015	1,03	A	-	A	0,78
	Kk-0095	26.05.2015	0,66	A	-	A	
81	Kk-0360	22.06.2015	0,69	N	-	-	2,58
82	Kk-0338	06.01.2015	1,18	A	33	A	
83	Kk-0345	27.01.2015	1,63	A	17	A	
	Kk-0383	03.03.2015	4,71	A	23	A	
	Kk-0339	17.03.2015	2,79	A	24	A	
	Kk-0425	07.04.2015	2,13	A	27	A	
	Kk-0347	26.05.2015	2,06	A	34	A	
	Kk-0332	16.06.2015	1,87	A	37	A	
84	Kk-0355	13.01.2015	0,31	A	-	-	
	Kk-0337	29.06.2015	0,54	A	17	-	
85	Kk-0375	02.02.2015	1,60	N	32	A	
86	Kk-0287	30.04.2015	0,34	A	-	A	1,38
87	Kk-0366	17.03.2015	0,16	A	-	-	1,25
88	Kk-0341	13.01.2015	0,13	A	-	-	1,85
89	Kk-0413	19.05.2015	1,06	N	-	A	2,41
90	Kk-0246	03.02.2015	0,16	N	-	-	
91	Kk-0370	15.06.2015	0,38	N	12	A	
92	Kk-0279	21.04.2015	0,33	A	-	-	1,82
93	Kk-0407	02.03.2015	0,59	A	15	A	
	Kk-0383	04.05.2015	1,00	A	24	A	
94	Kk-0408	13.01.2015	1,60	A	35	A	
95	Kk-0295	28.04.2015	0,31	N	-	-	3,82

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
96	Kk-0318	27.04.2015	1,29	A	15	-	
	Kk-0361	15.06.2015	6,96	A	22	-	
	Kk-0061	18.06.2015	6,42	A	22	-	
97	Kk-0284	24.02.2015	0,54	A	23	-	
	Kk-0363	07.04.2015	0,63	A	30	A	
	Kk-0305	26.05.2015	1,58	A	37	A	
98	Kk-0343	20.01.2015	0,78	A	30	-	
	Kk-0353	03.03.2015	1,07	A	36	A	
99	Kk-0105	21.04.2015	0,30	A	-	-	1,24
	Kk-0212	05.05.2015	0,49	A	8	A	
	Kk-0399	15.05.2015	0,37	A	10	-	
100	Kk-0381	04.05.2015	0,46	A	17	-	
	Kk-0354	29.06.2015	0,83	A	22	-	
101	Kk-0332	14.05.2015	0,33	A	-	-	
	Kk-0296	19.06.2015	0,28	A	7	-	1,45
102	Kk-0148	16.04.2015	0,29	N	-	-	2,82
103	Kk-0392	12.01.2015	1,48	A	36	A	
104	Kk-0320	20.01.2015	0,25	A	-	-	
105	Kk-0324	27.01.2015	0,99	N	24	-	
	Kk-0327	24.03.2015	2,59	N	34	A	
	Kk-0403	07.04.2015	2,56	N	36	A	
106	Kk-0385	26.05.2015	0,19	A	-	-	1,39
107	Kk-0408	12.05.2015	0,16	A	-	-	1,39
108	Kk-0273	10.02.2015	0,36	A	-	-	1,51
109	Kk-0402	05.01.2015	1,61	N	37	-	2,34
	Kk-0097	06.02.2015	0,58	N	-	-	
110	Kk-0388	19.01.2015	1,40	N	20	-	
	Kk-0380	02.02.2015	1,19	N	23	A	
	Kk-0430	02.03.2015	1,25	N	28	A	
	Kk-0382	13.04.2015	1,30	N	34	A	
	Kk-0349	11.05.2015	2,04	N	39	A	
111	Kk-0346	12.01.2015	3,34	N	27	A	
	Kk-0344	09.02.2015	4,25	N	31	A	
112	Kk-0263	30.06.2015	0,29	N	13	A	
113	Kk-0317	26.01.2015	0,48	N	34	-	
114	Kk-0250	06.02.2015	0,50	N	27	A	
	Kk-0281	20.03.2015	0,77	N	31	A	
	Kk-0291	24.04.2015	0,95	N	-	A	
	Kk-0218	24.06.2015	0,37	N	-	A	
115	Kk-0403	19.01.2015	0,93	N	33	A	
	Kk-0387	09.02.2015	1,27	N	36	A	
	Kk-0133	30.06.2015	0,24	N	-	-	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
116	Kk-0298	30.06.2015	0,83	N	-	-	
117	Kk-0402	19.01.2015	1,89	A	37	A	
118	Kk-0302	22.06.2015	0,88	A	6	-	
119	Kk-0231	24.03.2015	0,40	A	-	-	1,25
120	Kk-0345	10.02.2015	1,40	A	28	-	
	Kk-0395	10.03.2015	1,59	A	32	A	
121	Kk-0366	02.03.2015	1,49	A	36	A	
122	Kk-0302	23.04.2015	0,39	N	-	-	2,51
123	Kk-0237	30.01.2015	0,19	N	-	-	
124	Kk-0319	03.02.2015	0,26	A	-	-	1,58
125	Kk-0306	27.01.2015	0,26	N	-	-	
	Kk-0354	08.06.2015	2,89	A	13	A	
126	Kk-0400	14.04.2015	0,95	A	24	-	
	Kk-0467	12.05.2015	1,57	A	29	-	
127	Kk-0425	16.03.2015	0,35	N	15	A	
	Kk-0407	15.06.2015	1,13	N	18	A	
	Kk-0354	30.03.2015	0,40	N	20	A	
	Kk-0411	04.05.2015	0,66	N	26	A	
128	Kk-0247	16.03.2015	0,35	N	27	-	
	Kk-0364	20.04.2015	0,61	N	31	-	
	Kk-0140	22.06.2015	0,95	N	39	-	
129	Kk-0337	06.01.2015	1,78	A	37	A	
130	Kk-0384	19.01.2015	1,61	A	24	A	
131	Kk-0367	13.04.2015	1,41	A	20	-	
132	Kk-0379	18.05.2015	0,51	A	14	-	
	Kk-0262	23.06.2015	1,06	A	19	-	
133	Kk-0339	13.01.2015	1,23	A	30	A	
	Kk-0325	03.03.2015	2,13	A	38	A	
134	Kk-0407	13.01.2015	1,68	A	33	A	
	Kk-0386	10.02.2015	1,49	A	36	A	
135	Kk-0308	17.02.2015	0,51	A	18	A	
136	Kk-0279	06.01.2015	0,76	N	-	-	
	Kk-0242	03.02.2015	0,55	N	-	-	
	Kk-0256	16.06.2015	0,27	N	-	-	
137	Kk-0361	27.04.2015	0,40	A	-	-	
138	Kk-0326	22.06.2015	3,45	A	9	-	
139	Kk-0278	06.01.2015	0,30	N	-	-	2,18
140	Kk-0285	24.03.2015	0,35	N	11	-	
	Kk-0316	05.05.2015	0,47	N	18	-	
	Kk-0237	30.06.2015	0,93	N	26	-	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
141	Kk-0254	21.01.2015	0,20	N	18	A	
	Kk-0239	25.02.2015	0,25	N	22	A	
	Kk-0267	08.04.2015	0,40	N	30	A	
	Kk-0278	20.05.2015	0,55	N	36	A	
142	Kk-0356	30.04.2015	0,09	N	-	A	3,54
	Kk-0292	30.06.2015	0,22	N	-	A	
143	Kk-0378	05.05.2015	0,60	A	23	-	
	Kk-0277	23.06.2015	0,68	A	30	-	
144	Kk-0410	04.05.2015	0,43	A	6	A	
	Kk-0332	29.06.2015	0,78	A	14	A	
145	Kk-0210	14.04.2015	1,05	A	14	A	
	Kk-0382	18.05.2015	1,29	A	18	A	
	Kk-0261	30.06.2015	2,88	A	24	A	
146	Kk-0245	05.03.2015	1,36	A	24	A	
	Kk-0322	14.04.2015	2,58	A	30	A	
	Kk-0358	19.05.2015	2,36	A	36	A	
147	Kk-0385	27.01.2015	0,63	A	12	A	
	Kk-0334	17.03.2015	1,34	A	19	A	
	Kk-0278	21.04.2015	1,63	A	24	A	
	Kk-0233	09.06.2015	1,54	A	31	A	
148	Kk-0355	03.02.2015	1,40	N	22	-	
	Kk-0392	10.03.2015	2,09	N	27	A	
	Kk-0339	14.04.2015	2,67	N	32	A	
149	Kk-0197	31.03.2015	0,24	N	15	-	
	Kk-0360	12.05.2015	0,38	N	22	-	
	Kk-0360	16.06.2015	0,54	N	27	-	
150	Kk-0318	26.01.2015	1,58	N	36	A	
151	Kk-0182	21.04.2015	0,43	A	-	-	1,8
152	Kk-0330	19.01.2015	0,66	A	29	A	
	Kk-0372	23.02.2015	1,27	A	34	A	
153	Kk-0319	20.01.2015	1,95	A	20	A	
	Kk-0301	17.03.2015	1,89	A	28	A	
154	Kk-0342	26.01.2015	1,11	N	36	A	
155	Kk-0363	19.01.2015	0,64	N	15	-	
	Kk-0408	02.03.2015	0,99	N	21	A	
	Kk-0375	27.04.2015	0,85	N	29	A	
	Kk-0348	01.06.2015	0,95	N	34	A	
	Kk-0250	30.06.2015	1,18	N	38	A	
156	Kk-0333	12.05.2015	0,59	A	18	-	
157	Kk-0320	09.06.2015	0,22	A	-	-	1,29
158	Kk-0308	10.02.2015	0,38	N	-	-	3,56
159	Kk-0285	21.04.2015	0,32	A	-	-	1,39
160	Kk-0378	29.06.2015	0,27	N	-	A	3,25

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
161	Kk-0261	31.03.2015	0,47	A	-	-	1,49
162	Kk-0307	27.01.2015	0,36	N	-	-	2,42
163	Kk-0319	12.06.2015	0,67	A	2	-	1,56
164	Kk-0344	20.01.2015	0,27	A	12	A	
	Kk-0371	03.03.2015	0,51	A	17	A	
	Kk-0365	21.04.2015	0,83	A	24	A	
	Kk-0380	18.05.2015	1,23	A	28	A	
165	Kk-0344	08.06.2015	0,34	A	12	-	
166	Kk-0424	12.01.2015	0,83	A	14	-	
	Kk-0429	02.03.2015	1,43	A	23	A	
	Kk-0389	20.04.2015	1,31	A	29	A	
	Kk-0393	25.05.2015	1,70	A	35	A	
	Kk-0353	08.06.2015	2,21	A	37	A	
167	Kk-0199	26.06.2015	1,00	N	-	-	
168	Kk-0401	05.01.2015	2,17	A	36	A	
169	Kk-0408	15.06.2015	0,30	A	6	-	1,64
170	Kk-0227	26.05.2015	0,44	A	13	-	
171	Kk-0376	03.02.2015	0,46	N	-	-	2,29
172	Kk-0359	22.06.2015	0,79	A	15	-	
173	Kk-0302	23.01.2015	0,30	A	-	A	
174	Kk-0232	09.06.2015	3,13	A	23	A	
175	Kk-0375	10.02.2015	0,35	N	-	-	3,51
176	Kk-0328	03.03.2015	0,67	N	23	-	
	Kk-0317	05.05.2015	1,00	N	31	-	
	Kk-0266	09.06.2015	1,85	N	36	A	
177	Kk-0241	19.06.2015	0,38	N	13	A	2,19
178	Kk-0292	13.03.2015	0,21	N	-	-	2,76
179	Kk-0384	13.04.2015	0,37	N	11	A	
	Kk-0367	11.05.2015	0,44	N	15	A	
	Kk-0358	29.06.2015	0,68	N	22	A	
180	Kk-0383	19.01.2015	1,80	A	33	A	
181	Kk-0268	02.06.2015	0,79	A	10	A	
182	Kk-0365	14.04.2015	0,97	A	18	A	
	Kk-0357	19.05.2015	0,90	A	23	A	
183	Kk-0425	05.05.2015	0,39	A	-	-	
184	Kk-0338	13.01.2015	0,38	A	15	-	1,55
	Kk-0284	10.03.2015	1,17	A	24	-	
	Kk-0294	28.04.2015	1,71	A	31	A	
	Kk-0258	04.06.2015	1,66	A	36	A	
185	Kk-0333	17.03.2015	0,21	A	-	-	1,59
186	Kk-0332	20.01.2015	1,61	A	33	A	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
187	Kk-0298	12.03.2015	0,95	A	24	-	
	Kk-0285	27.04.2015	1,41	A	30	A	
188	Kk-0394	23.02.2015	0,52	A	12	A	
	Kk-0381	30.03.2015	1,28	A	17	A	
	Kk-0366	11.05.2015	2,13	A	23	A	
	Kk-0330	16.06.2015	1,77	A	28	A	
189	Kk-0463	05.01.2015	1,86	N	37	A	
190	Kk-0399	05.01.2015	0,87	N	38	A	2,03
	Kk-0110	24.03.2015	0,36	N	-	-	
191	Kk-0401	13.01.2015	0,16	A	-	-	1,48
192	Kk-0324	04.05.2015	0,48	A	12	-	
	Kk-0345	29.06.2015	0,68	A	21	-	
193	Kk-0489	20.04.2015	0,43	A	5	-	
194	Kk-0368	15.06.2015	0,28	N	10	-	2,25
195	Kk-0386	23.03.2015	0,66	N	10	-	
	Kk-0318	28.04.2015	0,60	N	15	-	
	Kk-0287	16.06.2015	1,57	N	23	A	
196	Kk-0291	31.03.2015	0,63	A	17	-	
	Kk-0333	19.05.2015	0,91	A	23	-	
	Kk-0216	30.06.2015	1,51	A	32	A	
197	Kk-0288	16.06.2015	0,23	A	-	A	
198	Kk-0342	13.01.2015	0,28	A	-	-	1,5
	Kk-0327	22.06.2015	0,31	A	-	-	1,52
199	Kk-0264	03.03.2015	0,32	A	-	-	
200	Kk-0084	23.02.2015	0,66	N	-	A	
	Kk-0386	02.03.2015	0,55	N	-	A	
	Kk-0086	23.03.2015	0,38	N	-	A	
	Kk-0100	20.04.2015	0,44	N	-	A	
	Kk-0138	15.06.2015	0,38	N	-	A	
201	Kk-0360	28.04.2015	0,17	N	12	A	2,51
	Kk-0315	16.06.2015	0,43	N	20	A	
202	Kk-0351	20.01.2015	3,53	A	18	A	
	Kk-0373	10.02.2015	2,71	A	21	A	
	Kk-0370	24.03.2015	2,79	A	27	A	
	Kk-0370	28.04.2015	3,19	A	32	A	
	Kk-0348	26.05.2015	2,90	A	36	A	
203	Kk-0365	11.05.2015	0,38	N	15	-	2,43
	Kk-0320	08.06.2015	0,51	N	19	-	
204	Kk-0374	10.02.2015	0,15	N	-	-	3,01
205	Kk-0306	24.03.2015	0,95	A	22	-	
	Kk-0332	19.05.2015	1,95	A	30	A	
206	Kk-0452	16.03.2015	0,16	A	7	A	
	Kk-0341	21.04.2015	0,32	A	12	A	

pořadové č. pacienta	identif. č. pacienta	datum odběru	d-dimer (mg/l FEU)	Leidenská mutace (ANO, NE)	těhotenství (TÝDEN)	antikoag.léčba (ANO, NE)	APC-R
207	Kk-0343	08.06.2015	5,32	N	35	A	2,08
	Kk-0371	22.06.2015	2,88	N	38	A	
208	Kk-0096	11.02.2015	0,18	N	-	-	
	Kk-0264	14.04.2015	0,15	N	-	-	
	Kk-0133	19.05.2015	0,14	N	-	-	
	Kk-0088	23.06.2015	0,19	N	-	-	
209	Kk-0238	27.01.2015	0,26	N	7	-	2,63
	Kk-0335	14.04.2015	0,24	N	-	-	
210	Kk-0354	16.06.2015	0,35	A	-	-	
211	Kk-0313	09.06.2015	0,33	A	-	-	1,35
212	Kk-0326	03.03.2015	0,31	N	-	-	1,86
213	Kk-0333	20.01.2015	0,19	A	-	-	1,56
214	Kk-0336	31.03.2015	0,21	A	-	-	1,52
215	Kk-0400	05.01.2015	1,50	A	31	A	
	Kk-0391	09.02.2015	2,68	A	36	A	
216	Kk-0342	20.01.2015	0,16	A	-	-	1,66
217	Kk-0194	16.06.2015	0,38	A	-	-	1,45
218	Kk-0295	06.01.2015	0,31	N	-	-	2,33
219	Kk-0280	20.03.2015	0,57	N	-	-	1,72
220	Kk-0319	24.02.2015	0,32	N	-	-	2,7
221	Kk-0323	26.03.2015	0,44	N	-	-	
222	Kk-0223	25.03.2015	0,22	N	-	-	2,52
223	Kk-0390	12.01.2015	0,26	N	20	-	
224	Kk-0279	07.05.2015	0,09	A	-	-	
	Kk-0210	09.06.2015	0,55	A	-	A	
225	Kk-0355	06.01.2015	0,36	A	-	-	1,49
226	Kk-0317	16.06.2015	0,29	A	-	-	1,34
227	Kk-0269	07.04.2015	0,14	A	-	-	1,52
228	Kk-0331	05.05.2015	0,32	N	-	-	2,69
229	Kk-0341	31.03.2015	0,84	A	19	-	
	Kk-0330	26.05.2015	1,61	A	24	A	
230	Kk-0083	13.01.2015	0,35	A	-	-	1,32
	Kk-0361	25.02.2015	0,16	A	-	-	
231	Kk-0393	10.03.2015	0,13	A	-	-	1,36
232	Kk-0302	17.03.2015	0,19	A	-	-	1,27
233	Kk-0319	28.04.2015	0,29	N	-	-	2,48
234	Kk-0532	02.03.2015	0,22	N	-	-	2,36

10. Seznam zkratek

APS	Antifosfolipidový syndrom
APC-R	Rezistence k aktivovanému proteinu C
CNS	Centrální nervová soustava
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DDU	D-Dimer units
DIC	Diseminovaná intravaskulární koagulace
DNA	Dvouřetězcová nukleová kyselina
FEU	Fibrinogen ekvivalent units
FDP	Fibrin/fibrinogen degradační produkty
FVL	Mutace faktoru V Leiden
FXII	Faktor XII
FXIIIa	Faktor XIIIa
HAMA	Human anti mouse antibody
HELLP	HELLP syndrom, (Hemolysis, Elevated, Liver enzymes, Low platelets)
HMWK	Vysokomolekulární kininogen
IUGR	Intrauterinní růstová retardace
LIA	Luminoimunoanalýza
LIS	Laboratorní informační systém
LMWH	Nízkomolekulární heparin
MTHFR	Methylentetrahydrofolátreduktáza
NIS	Nemocniční informační systém
PCR	Polymerázová řetězová reakce
TEN	Tromboembolická nemoc

TNF	Tumor nekrosis faktor
UHF	Nefrakcionovaný heparin
tPA	Tkáňový aktivátor plasminogenu
uPA	Urokináza