

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



## **Vyšetření hemostázy u dětí před otorinolaryngologickými operacemi**

**Aneta Samková**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program : *pediatrie***

**Hradec Králové**

**2012**

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního a kombinovaného* studia doktorského studijního programu pediatrie na Katedře pediatrie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Aneta Samková

Školitel: Doc. MUDr. Eva Pařízková, CSc. - Dětská klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.- 2. interní klinika - Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti:

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru FNHK 13/2007.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu pediatrie

## Obsah

1. Seznam použitých zkratk	4
2. Souhrn	5
3. Summary	6
4. Úvod do problematiky	7
4.1. ORL operace	7
4.1.1. Krvácení v souvislosti s AT	7
4.1.2. Incidence krvácení v souvislosti s TE	7
4.1.3. Charakter a rizikové faktory krvácení v souvislosti s TE	7
4.1.4. Rutinní vyšetření koagulace před ORL operacemi	8
4.2. Krvácivé poruchy	8
4.2.1. Vrozené krvácivé choroby	8
4.2.2. Získané krvácivé choroby – vliv na krvácivé operační komplikace	9
4.3. Výpovědní hodnota koagulačních testů a anamnézy	9
4.3.1. Přínos předoperačního koagulačního vyšetření	9
4.3.2. Příčiny nízké predikce perioperačního krvácení hemokoagulačními testy	10
4.3.3. Anamnéza a její přínos	10
5. Cíle disertační práce	11
6. Soubor nemocných a metodika	12
6.1. Soubor nemocných a metodika - část I	12
6.2. Soubor nemocných a metodika - část II	14
7. Výsledky	15
7.1. Výsledky - část I	15
7.2. Výsledky - část II	17
8. Diskuze	20
8.1. Diskuze - část I	20
8.2. Diskuze - část II	20
9. Závěr	22
10. Použitá literatura	23
11. Přehled publikační aktivity	27

## 1. Seznam použitých zkratk

aPTT	-	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
APA	-	antifosfolipidové protilátky
AT	-	adenoidektomie
ČHS	-	Česká hematologická společnost
ČLS JEP	-	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	-	Česká republika
dRVVT	-	ředěný test s jedem Russelovy zmije
F	-	faktor
FFP	-	čerstvě zmražená plazma
FNHK	-	Fakultní nemocnice Hradec Králové
ISTH	-	International Society on Thrombosis and Heamostasis
ITP	-	imunní trombocytopenie
K <sub>3</sub> EDTA	-	tri-draselná sůl kyseliny etylen-diamin-tetraoctové
LA	-	lupus anticoagulans
LF UK HK	-	Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze
OKH	-	oddělení klinické hematologie
ORL	-	otorinolaryngologický
PFA 100	-	platelet function analyser 100
PNP	-	destičkový neutralizační test
PT	-	protrombinový čas
TE	-	tonzilektomie
VWF	-	von Willebrand faktor
VWF:RCo	-	aktivita kofaktoru ristocetinu
VWCH	-	von Willebrandova choroba

## 2. Souhrn

**Úvod:** Krvácivé komplikace v souvislosti s AT a TE zůstávají významným medicínským problémem, navzdory vývoji operačních postupů a technologií. Záměrem předoperačního vyšetření hemostázy je identifikace pacientů s krvácivou chorobou a tedy vyšším rizikem krvácivých komplikací. V poslední době je diskutován nejefektivnější algoritmus vyšetření hemostázy před otorinolaryngologickými operacemi. Hlavními cíli této práce jsou: zjištění výskytu abnormalit koagulačních testů u dětí před adenoidektomií a tonzilektomií, odhalení příčin těchto abnormalit a zhodnocení vlivu koagulačního vyšetření na další léčebný postup.

**Soubor a metody:** K naplnění těchto cílů byly zhodnoceny dva soubory pacientů. Prospektivně byl vyšetřen koagulační profil včetně standardizované anamnézy dle dotazníku u souboru pediatrických pacientů indikovaných k AT nebo TE – soubor č. I. Byl zjišťován výskyt abnormalit předoperačních koagulačních testů a jejich vztah k peri-/postoperačnímu krvácení. Dále byl retrospektivně analyzován soubor pacientů referovaných do hematologické poradny pro abnormální předoperační koagulační vyšetření – soubor č. II. U těchto pacientů jsme zhodnotili příčiny abnormalit koagulačních testů a jejich význam pro operační management.

**Výsledky:** Soubor č. I: Ze 106 pacientů mělo 6 dětí (5,7%) prodloužený aPTT při porovnání s referenčním rozmezím dle věku a 2 pacienti (1,9%) měli prodloužený PT. U žádného z nich nebyla zjištěna krvácivá choroba a operace proběhla u všech bez krvácivých komplikací. Soubor č. II.: V dětských hematologických poradnách dvou fakultních nemocnic byl vyšetřeno 274 dětí s abnormálním předoperačním koagulačním vyšetřením. Prodloužení aPTT / PT bylo u 140/274 dětí (51,1%) přechodné a spontánně se upravilo do kontrolního vyšetření. U 99/124 dětí (79,8%) s opakovaně prodlouženým aPTT / PT byly všechny vyšetřené koagulační faktory v normě. Z 274 pacientů s abnormálním koagulačním vyšetřením byli opakovaným vyšetřením příslušného faktoru diagnostikováni 2 pacienti s krvácivou chorobou (VWCH a deficit FVII). Oba tyto pacienti měli pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézu krvácivé diatézy. Všichni pacienti s deficitem faktoru byli perioperačně zajištěni hemostyptikem a / nebo antifibrinolytikem. Operace proběhly bez komplikací, bez potřeby koncentrátů faktorů.

### **Závěr:**

Prodloužení aPTT a PT v předoperačním screeningu je nejčastěji způsobeno klinicky nevýznamnými příčinami. Rutinní předoperační koagulační vyšetření má nízkou efektivitu k záchytu krvácivých chorob. Z výsledků vyplývá, že důkladná osobní a rodinná anamnéza zaměřená na krvácivou diatézu, by měla být dostačující v předoperačním screeningu hemostázy. Laboratorní vyšetření koagulace by mělo být provedeno jen v indikovaných případech.

### 3. Summary

#### **Haemostasis testing in children before ear-nose-throat surgery**

**Introduction:** Haemorrhagic complications in association with adenoidectomy and tonsillectomy are still a significant medical problem, despite development of surgical procedures and technology. The purpose of the preoperative coagulation tests is to identify patients with a bleeding disorder and therefore with a higher risk of bleeding. There is ongoing discussion about the most effective preoperative screening before ear-nose-throat surgery. The main aims of this study are: to find out the occurrence of abnormal preoperative coagulation test results in paediatric patients before adenoidectomy and tonsillectomy, as well as to identify the most frequent causes of prolonged coagulation tests and to evaluate the influence of coagulation screening for further perioperative management.

**Patients and methods:** Two cohorts of patients were evaluated. Cohort I.: In this prospective study coagulation tests were performed in children before adenoidectomy and tonsillectomy. A questionnaire was used for asking parents about the personal and family history of bleeding symptoms. The occurrence of abnormal preoperative coagulation tests was evaluated, as well as the relationship to the peri/postoperative bleeding complications. Moreover a cohort of patients was analysed, who were referred to the outpatient haematology clinic for abnormal preoperative coagulation tests – cohort II.. The causes of abnormal coagulation tests and the value of coagulation screening for perioperative management were evaluated.

**Results:** Cohort I.: Six patients out of 106 (5,7%) had prolonged aPTT, when compared with reference range according to age, and two patients (1,9%) had prolonged PT. No bleeding disorder was diagnosed in these patients and no bleeding complication occurred in association with the surgery. Cohort II.: A total of 274 patients were tested in the paediatric haematology clinics of two university hospitals for abnormal preoperative coagulation results. The prolongation of aPTT / PT was transient in 140 of 274 children (51,1%) and resolved spontaneously by repeated testing. Ninety-nine patients of the 124 (79.8%) children tested for factor deficiency had all investigated coagulation factor activities within the normal ranges. Two patients with a bleeding disorder (von Willebrand disease and factor VII deficiency) were diagnosed by repeated factor testing. Both of these patients had positive personal or family bleeding history. All of the patients with factor deficiency have been on supportive pro-haemostatic or antifibrinolytic treatment perioperatively. The course of surgery was without bleeding complications and with no need for factor replacement therapy.

**Conclusion:** The prolongation of aPTT and PT in preoperative screening is most frequently caused by clinically irrelevant reasons. The routine preoperative coagulation testing has a low effectivity for selecting patients with a bleeding disorder. Our findings provide more evidence, that thorough family and personal bleeding history should be sufficient in the preoperative screening. Coagulation testing should be performed only in justified cases.

## 4. Úvod do problematiky

Cílem vyšetření koagulace před ORL operacemi je identifikace pacientů s krvácivou chorobou a tedy vyšším rizikem krvácivých komplikací. Primární snahou je snížení výskytu hemoragických komplikací operace. Efektivitu předoperačního screeningu koagulace ovlivňuje několik faktorů:

- specifická ORL operací a příčiny krvácivých komplikací
- prevalence krvácivých chorob
- výpovědní hodnota koagulačních testů.

V úvodu práce přiblížíme tyto oblasti.

### 4.1. ORL operace

ORL operace patří mezi nejčastější operace u dětí. AT a TE zahrnují téměř polovinu všech operací u dětí [1]. Ve srovnání s ostatními běžnými operacemi jsou AT a TE výkony velmi specifické. Rána po operaci je plošná, nešitá, bez možnosti mechanické ochrany krytím. Svojí lokalizací v polykacích cestách je vystavena mechanickému dráždění při přijímání stravy a také působení enzymů přítomných ve slinách. Jak vyplývá z indikací obou operací, tkáň je téměř vždy v chronickém nebo akutním zánětu. Tyto faktory způsobují relativně vyšší incidenci krvácivých komplikací oproti jiným častým operacím např. břišní stěny či nitrobřišním.

#### 4.1.1. Krvácení v souvislosti s AT

Incidence krvácení po AT je nízká 0,21- 0,97% [2, 3, 4] a závažné krvácení je raritní. Ke snížení výskytu krvácivých komplikací u AT vede především vývoj operačních postupů. Zavedením endoskopické asistence došlo k eliminaci zanechání reziduí lymfoepiteliální tkáně. Právě rezidua byla dříve nejčastější příčinou časného pooperačního krvácení.

#### 4.1.2. Incidence krvácení v souvislosti s TE

Krvácivé komplikace po TE se vyskytují častěji než po AT 0,5- 4,13% [3, 5, 6, 7, 8]. Obtížně kontrolovatelné perioperační krvácení je velmi vzácné, jsou publikovány případy krvácení na podkladě vaskulárních malformací [9, 10]. Rozdíly v incidenci krvácení závisejí především na rozdílných kritériích pro hodnocení krvácení. V některých studiích byli zahrnuti jen pacienti vyžadující chirurgickou léčbu, v některých i pacienti léčení konzervativně. Sarny et al. uvádí dokonce incidenci postoperačního krvácení 21%, přičemž data v jejich studii byla získána z dotazníku zasláného pacientům resp. rodičům [11]. Tito pacienti v naprosté většině nebyli opětovně přijati k hospitalizaci a pětina z nich ani nebyla v zařízení znovu vyšetřena.

#### 4.1.3. Charakter a rizikové faktory krvácení v souvislosti s TE

Rozlišujeme postoperační krvácení časné - do 24 hodin po operaci a pozdní. Pozdní krvácení se objevuje několik dnů po TE, často mezi pátým a desátým dnem, výjimečně později. Časné krvácení je obecně přisuzováno operační technice a uvolnění lumina některé cévy. Pozdní krvácení je obvykle způsobeno odloučením primárního fibrinového povlaku z tonzilárního lůžka. Jako významné rizikové faktory vzniku postoperačního krvácení byly prokázány: excesivní perioperační ztráta krve, chronická tonzilitida, operace peritonzilárního abscesu za studena, zvýšený střední arteriální tlak krve, lokální anestezie, ponechání rezidua tonzilární tkáně, mužské pohlaví, vyšší věk, teenageři [6, 12, 13]. Co se týče fatálního krvácení, jsou popisovány případy, které byly způsobeny traumatem cév při atypických anatomických poměrech, nebo zánětem rány s nekrotizující do přilehlé tepny [14, 15, 16, 17]. Závažné krvácení po TE je převážně pozdní a jeho nejvýznamnějším prediktorem jsou opakované epizody menšího krvácení v prvních dnech po TE [14, 18]. Příčinou krvácení může být vzácně u pacienta dosud nezjištěná porucha hemostázy [19, 20] - VWCH, trombocytopenie [15] raritně i jiné koagulopatie, ne vždy jsou však diagnostikovány předoperačním vyšetřením hemostázy [21, 22]. Také u TE dochází k významnému vývoji operačních postupů a technologií. Např. zavedení elektrokoagulace, laserové koagulace nebo používání harmonického skalpelu snižuje perioperační krvácení, avšak neovlivňuje [23, 24] a dle některých studií dokonce zvyšuje výskyt pozdního krvácení [25, 26]. Podobně lokální infiltrace

anestetikem s vazokonstriční přísadou při operaci v celkové anestezii zmírňuje perioperační krvácení, nicméně výskyt postoperačního krvácení se významně nemění [27]. Optimistické sdělení podali švédští autoři Hessén Söderman et al., kteří z dat švédského registru tonzilární chirurgie objektivizovali pokles primárního postoperačního krvácení na polovinu v posledních 10 letech. K tomu přispěl mimo jiné zvýšený podíl tonzilotomií [28].

#### 4.1.4. Rutinní vyšetření koagulace před ORL operacemi

Výše zmíněná relativně vysoká incidence krvácení po TE a AT vyvolává logickou snahu krvácení předcházet. I v ČR bylo vyžadováno rutinní předoperační vyšetření koagulace před těmito operacemi. Toto základní vyšetření v ČR zahrnovalo krevní obraz, PT a aPTT. Jeho cílem je zachytit pacienty s dosud nediodagnostikovanou poruchou koagulace a u ostatních pacientů se ujistit, že jejich hemostáza není alterována. Postupem času se ukázalo, že i pacienti s normálním koagulačním vyšetřením mohou mít krvácivé komplikace a že jen zlomek pacientů s patologickými hodnotami koagulačního vyšetření má krvácivou chorobu. Již v roce 1986 se francouzští autoři zabývali přínosem předoperačního vyšetření aPTT a konstatovali jeho nevhodnost k plošnému předoperačnímu screeningu [29]. Problematika screeningu koagulace před ORL operacemi je interdisciplinární téma. Týká se především otorinolaryngologů, kteří indikují a provádějí operace a řeší případné krvácení. Dále se téma vztahuje k práci anesteziologů, kteří přispívají ke zvládnutí krvácení konzervativními prostředky. Nelze opomenout důležitou roli praktických lékařů, kteří provádějí předoperační vyšetření pacienta. Hematologové případně indikují další vyšetření při podezření na krvácivou chorobu a navrhuji perioperační přípravu pacienta.

## 4.2. Krvácivé poruchy

Přínosem screeningového vyšetření hemokoagulace u všech dětí před AT a před TE může být záchyt vrozené krvácivé poruchy u asymptomatického pacienta, který zatím neměl dostatečnou hemostatickou výzvu, nebo zjištění získané krvácivé poruchy. S jakou pravděpodobností právě takového pacienta můžeme pomocí plošného předoperačního vyšetření koagulace zastihnout, nám pomůže nastínit připomenutí prevalence krvácivých chorob.

### 4.2.1. Vrozené krvácivé choroby

Mezi nejčastější vrozené krvácivé choroby patří hemofilie a VWCH. Prevalenci těchto a dalších vzácných krvácivých chorob znázorňuje tab. č. 1.

Tab. č. 1 : Prevalence vrozených poruch hemostázy

Vrozené poruchy hemostázy	Prevalence
VWCH symptomatická	100 : 1 000 000
Hemofilie A	100 : 1 000 000
Hemofilie B	17 : 1 000 000
Deficit FVII	2 : 1 000 000
Deficit FV	1 : 1 000 000
Deficit FIX	1 : 1 000 000
Deficit FXI	1 : 1 000 000
Deficit fibrinogenu	1 : 1 000 000
Deficit FV + FVIII	1 : 1 000 000
Deficit FII	0,5 : 1 000 000
Deficit FXIII	0,5 : 1 000 000

[30, 31, 32, 33]



## 4.2.2. Získané krácivé choroby – vliv na krvácivé operační komplikace

Spektrum získaných krvácivých stavů je velmi široké, avšak jejich incidence je v dětském věku nízká. Většina získaných krvácivých stavů vzniká při závažných onemocněních (renální, jaterní selhání, sepse, hematologické malignity a další), které v době manifestace krvácivé poruchy mají rozvinutou symptomatologii základního onemocnění. Tyto pacienty lze tedy selektovat anamnézou a základním fyzikálním vyšetřením. ITP vzniká převážně u celkově zdravých dětí po banálním akutním infektu. Stav, kdy trombocytopenie při akutní ITP je bez příznaků a přesto natolik závažná, že by mohla způsobit krvácivé komplikace při operaci, považujeme za velmi málo pravděpodobný. Další etiologickou skupinu získaných poruch tvoří léky. Mnoho léků alteruje hemostázu in vitro, ovšem klinický dopad na zvýšenou krvácivou tendenci nebyl u většiny z nich dobře definován [34]. Jen u malé části z nich je jednoznačně prokázáno, že významně zvyšují výskyt perioperačních krvácivých komplikací. Mezi tyto patří antiagregancia (kyselina acetylsalicylová, dipyridamol, clopidogrel a další), antikoagulancia (nefrakcionované a nízkomolekulární hepariny, warfarin).

V zásadě lze tedy naprostou většinu získaných krvácivých poruch odhalit (nebo na ně pojmout podezření) pomocí anamnézy a základního fyzikálního vyšetření. Laboratorní vyšetření má v případě podezření na krvácivou poruchu nezastupitelnou roli v určení diagnózy.

## 4.3. Výpovědní hodnota koagulačních testů a anamnézy

### 4.3.1. Přínos předoperačního koagulačního vyšetření

Vzhledem k tomu, že i po zavedení plošného předoperačního vyšetření, krvácivé komplikace přetrvávaly, řada autorů si kladla otázku, zda koagulační vyšetření je schopné predikovat perioperační nebo postoperační krvácení. Je publikováno mnoho studií [2, 5, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41], ve kterých nebylo prokázáno, že by základní vyšetření koagulace predikovalo závažné krvácení. Výjimkou je studie autorů Kang et al. [42], v ní se však prediktivní hodnota patologických screeningových koagulačních testů významně snížila při opakovaném vyšetření. To spíše svědčí pro možnost chyby v preanalytické fázi než pro klinický význam testu. Vzhledem k tomu, že běžný koagulační screening obsahuje aPTT a PT, neodhalí tak většinu poruch primární hemostázy (VWCH, trombocytopenie). Někteří autoři se tedy zaměřili na to, zda předoperační screening včetně PFA 100 bude vést ke zvýšení senzitivity [43, 44, 45]. Dle těchto studií má PFA 100 přínos u pacientů, kde je pravděpodobná porucha hemostázy dle kliniky, nikoli však v plošném předoperačním screeningu.

Tab. č. 2: Incidence krvácení u pacientů s normálním a abnormálním předoperačním vyšetřením hemostázy

Studie	Počet pacientů	Abnormální výsledky v %	Incidence krvácení v %		
			Normální předoperační vyšetření	Abnormální předoperační vyšetření	Bez předoperačního vyšetření
Howells et al. (TE)	339	15	2,7	2,6	3,3
Schwaab et al. (AT)	1137	3	1	0	-
Scheckenbach et al. (AT, TE)	688	5,7	1,7	0	-
Kang et al. (AT, TE)	1061	2,5	5,7	22,6 * 3,7 **	-
Krischna et al. (metaanalýza TE)	3384	-	3,3	8,7 ***	-

\* iniciálně patologický test [2, 22, 36, 42, 46]

\*\* opakovaně patologický test

\*\*\* rozdíl není signifikantní

#### **4.3.2. Příčiny nízké predikce perioperačního krvácení hemokoagulačními testy**

1. Základní hemokoagulační testy byly vytvořeny k diagnostice u symptomatických pacientů. Při předoperačním screeningu je pozitivní prediktivní hodnota testu nízká. Koagulační testy pomáhají odpovídat na otázku „Proč tento pacient krvácí?“ a nikoli na otázku „Bude tento pacient krvácet?“ [47]. Důvodem je nízká prevalence vyhledávaných poruch v populaci.
2. Většina závažných krvácení po TE je způsobena traumatem cév, zánětem zasahujícím do přilehlých cév nebo jinými lokálními příčinami [14] a nejsou tedy preventabilní žádným laboratorním testem.
3. Koagulační vyšetření je velmi citlivé na laboratorní především preanalytické chyby (nesprávný poměr krve a reagens, sražený vzorek). 30-63% patologických výsledků se normalizuje při opakování odběru [21, 42].
4. Koagulační test (nejčastěji aPTT) je prodloužený u některých stavů, které nejsou asociovány s krvácivou diatézou a jsou velmi časté u dětí indikovaných k AT a TE (lupus anticoagulans, mírný přechodný deficit FXII, nespecifický inhibitor) [45, 48].
5. Testy nemusí detekovat mírný až klinicky významné deficity faktorů především FIX nebo VWCH [22].
6. Některé další klinicky významné poruchy hemostázy tyto základní testy nezachytí – trombocytopenie, deficit FXIII, deficit alfa 2- antiplasminu.

#### **4.3.3. Anamnéza a její přínos**

Podrobná osobní, rodinná a farmakologická anamnéza krvácivé diatézy je v předoperačním algoritmu nezbytná. Některé práce ukazují nízkou pozitivní prediktivní hodnotu anamnézy ve vztahu k postoperačnímu krvácení [22, 35]. Autoři upozorňují na faktory snižující spolehlivost anamnézy. Anamnéza nebývá odebraná důkladně, rodiče si některá fakta spontánně nevybaví, pokud na ně nejsou konkrétně dotazováni. Některé krvácivé projevy se také vyskytují velmi často i bez poruchy hemostázy (občasná mírná epistaxe, drobné hematomy na bérkách). Těmto vlivům lze zabránit dobře strukturovaným dotazníkem s cílenými otázkami.

## 5. Cíle disertační práce

- Zjistit výskyt abnormalit koagulačních testů u dětí před ORL operacemi.
- Odhalit příčiny prodloužení aPTT a PT před ORL operacemi u dětí.
- Vytvořit dotazník k posouzení možné krvácivé diatézy u pacientů před AT a TE a zavést dotazník do rutinní praxe.
- Zhodnotit roli anamnézy zaměřené na krvácivou diatézu v předoperačním screeningu.
- Zhodnotit vliv předoperačního screeningu koagulace na další léčebný postup.

## **6. Soubor nemocných a metodika**

K naplnění těchto cílů jsme zhodnotili dva soubory pacientů. Nejprve jsme prospektivně vyšetřili koagulační profil včetně standardizované anamnézy dle dotazníku u souboru pediatrických pacientů indikovaných k AT nebo TE na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FNHK – soubor č. I. V tomto souboru jsme zjišťovali výskyt abnormalit předoperačních koagulačních testů a jejich vztah k peri-/postoperačnímu krvácení. Dále jsme retrospektivně analyzovali soubor pacientů referovaných do hematologické poradny pro abnormální předoperační koagulační vyšetření – soubor č. II. U těchto pacientů jsme zhodnotili příčiny abnormalit koagulačních testů a jejich význam pro operační management.

### **6.1. Soubor nemocných a metodika - část I.**

#### **Soubor pacientů**

Na dětské klinice LF UK HK a FNHK jsme v letech 2007 a 2008 prospektivně vyšetřili 106 pediatrických pacientů indikovaných k chirurgickému výkonu na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FNHK. Pacienti byli vybíráni dle místa bydliště (Hradec Králové a blízké okolí) vzhledem k laboratornímu vyšetření před příjmem k hospitalizaci, a tedy nutnosti objednání na časnější ranní hodiny.

#### **Odběr vzorků a anamnézy:**

Byl vytvořen dotazník na krvácivou diatézu na základě dotazníků publikovaných a používaných v zahraničí. Jednalo se o dotazníky používané v předoperačním diagnostickém algoritmu nebo dotazníky používané ke kvantifikaci krvácivých symptomů u mírných krvácivých chorob. Rodiče pacientů byli v den přijetí k operaci podrobně dotazováni na rodinnou, osobní a lékovou anamnézu, zaměřenou na tendenci ke krvácení dle vypracovaného dotazníku (Tab. č. 3). Anamnézu získávala doktorandka nebo edukovaná dětská sestra. Na ambulanci dětské kliniky byl proveden odběr krve venepunkcí. Nejdříve byla krev doplněna do 2 zkumavek s K<sub>3</sub>EDTA k vyšetření krevního obrazu a krevní skupiny a poté bylo doplněno 9 ml krve do sterilní zkumavky s 1 ml 0,106mol/l citrátu sodného pro koagulační vyšetření. Zkumavky byly vzápětí odneseny rodiči do laboratoře transfuzní stanice (krevní skupina) a do laboratoře OKH ke zpracování. V laboratoři OKH byl proveden přímo u pacienta test krvácivosti dle Dukea.

Tab. č. 3

Dotazník na sklon ke krvácení (vyplňuje lékař s rodičem dítěte)			
<b>Rodina:</b>			
1. Je známa porucha srážlivosti krve u:			
rodičů dítěte?	ANO	-	NE
sourozenců dítěte?	ANO	-	NE
rodičů nebo sourozenců matky?	ANO	-	NE
rodičů nebo sourozenců otce?	ANO	-	NE
2. Vyskytlo se u některé z výše uvedených osob závažné krvácení?	ANO	-	NE
3. Trpí některá z výše uvedených osob od mládí zvýšenou krvácivostí (velmi silná menstruace, krvácení z dásní, velké modřiny)?	ANO	-	NE
<b>Dítě:</b>			
4. Tvoří se někdy velké nebo plastické modřiny u dítěte?	ANO	-	NE
5. Časté krvácení z nosu?	jednostranně	-	oboustranně - NE
Zástava krvácení později než v 5 min.?	ANO	-	NE
Nutnost lékařského ošetření?	ANO	-	NE
6. Výrazné nebo opakované krvácení při prořezávání nebo vytržení zubů?	ANO	-	NE
7. Prodělané operace? Jaké? .....	ANO	-	NE
8. Užívání léků? Jakých? .....	ANO	-	NE

#### Vyšetření:

V laboratoři OKH byla provedena následující vyšetření z odebraných vzorků: krevní obraz, PT, aPTT, aPTT LA (vysoká senzitivita na LA), dRVVT, D-dimery. Krevní skupina byla vyšetřena v laboratoři transfuzní stanice. V případě prodloužení PT či aPTT byla provedena doplňující vyšetření z nového odběru k potvrzení resp. vyloučení krvácivé choroby (FVII, resp. FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF:RCo, směsný test s normální plazmou a při absenci korekce ve směsném testu event. konfirmační test na LA (PNP). Korekce ve směsném testu byla hodnocena dle Rosnerova indexu: Rosnerův index = (čas směsi s normální plazmou 1:1 – čas kontroly)/ čas pacienta x 100. Za průkaz inhibitoru byla považována hodnota Rosnerova indexu > 15.

#### Rozmezí normálních hodnot:

Používali jsme referenční rozmezí udávané laboratoří OKH FNHK a referenčního rozmezí pro děti doporučené firmou Diagnostica Stago na základě studie Monagle et al. [49].

#### Operace:

Operace byly provedeny na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ve FNHK. AT byla provedena kyretáží s endoskopickou asistencí. Hemostáza byla zajištěna kompresí tampónem. Tonzily byly odstraněny (resp. zmenšeny) pomocí studených nástrojů, bipolární koagulace, laseru, harmonického skalpelu, či radiofrekvenční ablací dle preference operatéra. Všechny operace byly provedeny v celkové anestezii.

**Hodnocení krvácení:**

Sledovali jsme výskyt závažného krvácení. Jako závažné krvácení jsme hodnotili krvácení vyžadující lokální ošetření, operační revizi, transfuzi erytrocytů, nebo opětovné přijetí k hospitalizaci. Informace byly získávány z dokumentace pacientů.

**6.2. Soubor nemocných a metodika - část II.****Soubor pacientů:**

Retrospektivně jsme analyzovali dokumentaci dětí odeslaných do hematologické poradny dětské kliniky pro abnormální předoperační vyšetření koagulace ve 2 fakultních nemocnicích – FNHK a Dětské fakultní nemocnici v Brně od 1.9.2008 do 30.9.2009. Byla dokumentována demografická data (věk, pohlaví), výsledky laboratorních vyšetření, anamnéza krvácení včetně rodinné. Dle dokumentace byl registrován průběh operace se zaměřením na krvácivé komplikace a další pooperační průběh.

**Vyšetření:**

Byla odebrána anamnéza zaměřená na krvácivou diatézu u dítěte i v rodině. Základní koagulační testy byly opakovány a v případě potvrzení patologického výsledku byly vyšetřeny příslušné koagulační faktory. U některých pacientů byly výsledky koagulačních testů zhodnoceny jako normální a proto nebyly v hematologické poradně opakovány. U dětí s prodlouženým aPTT byla vyšetřena aktivita FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF:RCo a event. směsné testy s normální plazmou. V případě snížené aktivity VWF:RCo, byl vyšetřen VWF antigen. U dětí s prodlouženým protrombinovým časem byla vyšetřena aktivita FVII a event. směsné testy. Pokud aPTT i PT byly prodlouženy, byla vyšetřena aktivita faktoru FV a FX.

**Statistické zhodnocení:**

Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí programu NCSS 2009.

## 7. Výsledky

### 7.1. Výsledky - část I.

#### 7.1.1. Charakteristika souboru

Soubor tvoří 106 dětí indikovaných k otorinolaryngologické operaci ve věku od 1,75 do 8,42 let (průměr 4,6 let), 51 dívek a 55 chlapců. U těchto pacientů bylo provedeno 96 AT, 7 TE, 3 kombinované výkony (1 AT a TE, 2 AT a tonzilomie).

#### 7.1.2. Anamnéza

##### Rodinná:

V rodinách dětí nebyla zjištěna krvácivá choroba. U blízkých příbuzných 4 dětí byl údaj o nezávažných krvácivých projevech (častá tvorba hematomů, epistaxe v dětství bez dalších příznaků). Žádné z těchto dětí nemělo prodloužené základní koagulační testy. Matka jednoho pacienta udávala proloužené krvácení v šestinedělí, tento chlapec byl již v minulosti vyšetřen pro prodloužený aPTT v hematologické poradně a byla vyloučena krvácivá choroba. Při tomto předoperačním vyšetření byl aPTT v normě dle věku.

**Osobní:** U 2 dětí rodiče uvedli mírné krvácivé projevy (častá tvorba běžných hematomů bez dalších příznaků), screeningové koagulační vyšetření bylo u obou v normě.

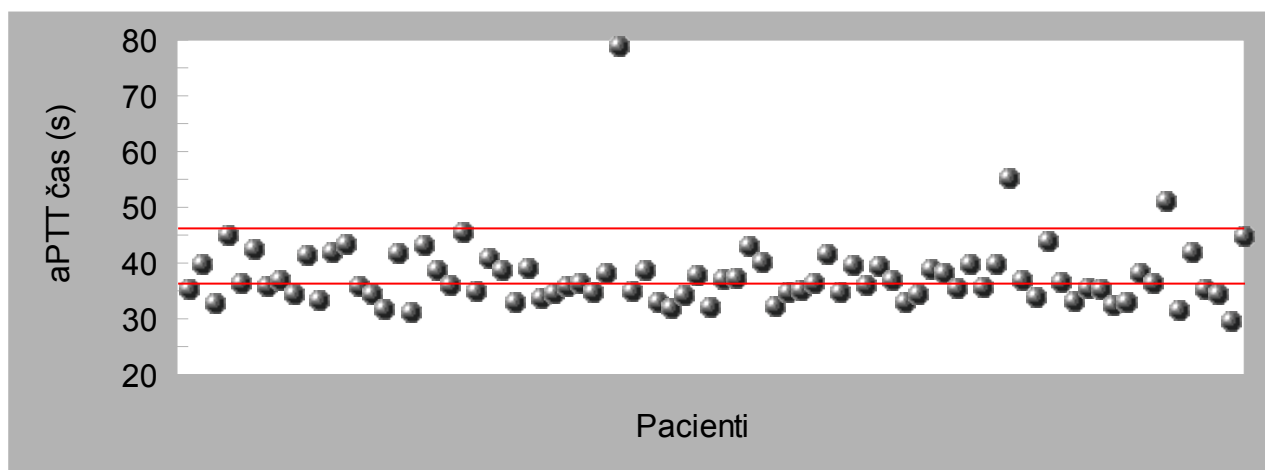
**Farmakologická:** 8 dětí (7,5%) užilo před výkonem lék potencionálně alterující hemostázu: 6 dětí ibuprofen 3-7 dní před výkonem, 2 děti dlouhodobě užívaly valproát. U žádného z těchto dětí nevzniklo závažné krvácení. U dětí užívajících valproát byly koagulační testy v normě. U všech dětí užívajících ibuprofen byla doba krvácivosti v normě.

#### 7.1.3. Hemokoagulační testy

##### aPTT

aPTT nad horní hranici věkově nespecifikovaného referenčního rozmezí daného laboratoří OKH (aPTT index 0,9 – 1,1) se vyskytl u 36 dětí (34,0%). Při porovnání s referenčním rozmezím dle věku byl aPTT prodloužený jen u 6 dětí (5,7%) (graf č. 1).

Graf č. 1



Referenční hodnoty pro věk 1 - 5 let: 33,6 – 43,8 s [49]

Pozn.: V grafu č. 2 je aPTT znázorněn v sekundách vzhledem k tomu, že hodnoty referenčního rozmezí tohoto zdroje jsou uváděny též v sekundách.

Příčinou výrazného prodloužení aPTT u 2 pacientů (55,1s; index 1,67 resp. 78,8s; index 2,35) byl nespecifický inhibitor, inhibitor typu LA nebyl potvrzen (PNP negativní). U jednoho pacienta s výrazně prodlouženým aPTT (51s; index 1,52) nebyla zjištěna příčina prodloužení. U 3 pacientů byl zjištěn mírný deficit FXII dle referenčního rozmezí ČHS pro děti (FXII aktivita 44%, 37%, 50%), ovšem dle práce Monagle et al. jsou tyto hodnoty v tomto věku považovány za normální.

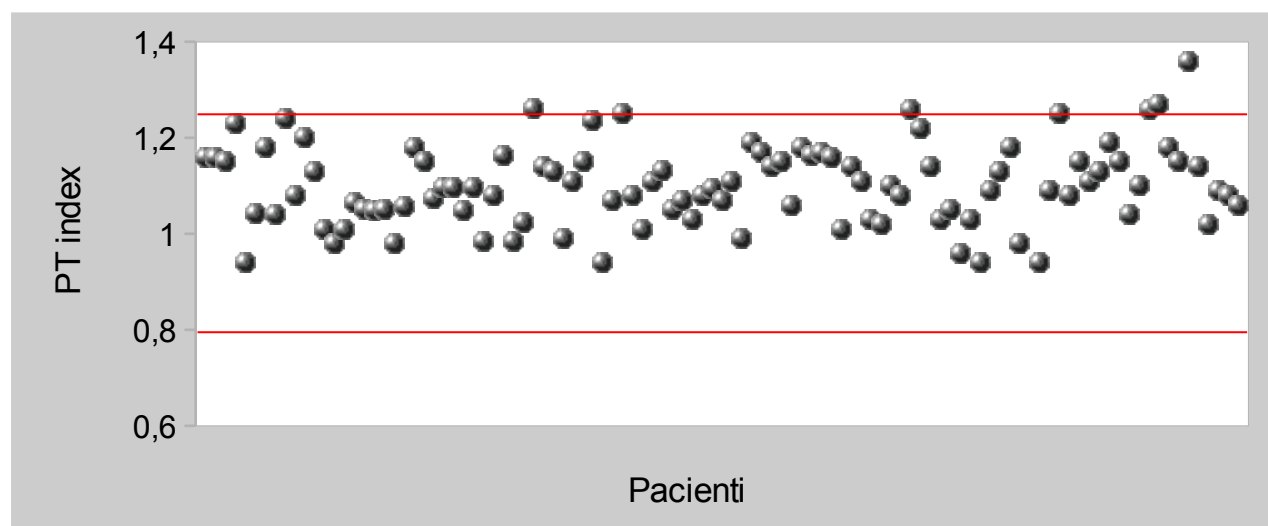
**Tab. č. 4**  
**Pacienti s prodlouženým aPTT**

Číslo pacienta	aPTT index	aPTT index směsný test	Rosnerův index	aPTT LA index	dRVVT index	FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF:RCo
<b>1</b>	1,39	1,13	8	1,42	0,8	v normě
<b>17</b>	1,3	1,13	11	1,29	0,99	v normě
<b>85</b>	1,67	1,2	16	1,84	1,07	v normě
<b>89</b>	1,31	1,04	0	1,31	1,18	v normě
<b>99</b>	1,52	1,12	7	1,61	0,97	v normě
<b>105</b>	2,35	1,65	28	3,03	1,15	v normě

#### PT

PT nad horní hranicí referenčního rozmezí shledán u 2 dětí (1,9%). Doplnující vyšetření u těchto pacientů neodhalilo poruchu koagulace.

Graf č. 2



Referenční hodnoty pro PT index: 0,8 - 1,25.

#### 7.1.4. Krvácivé komplikace

U žádného ze 106 dětí nedošlo bez ohledu na anamnézu a výsledky koagulačního vyšetření k závažnému krvácení během operace nebo po operaci.



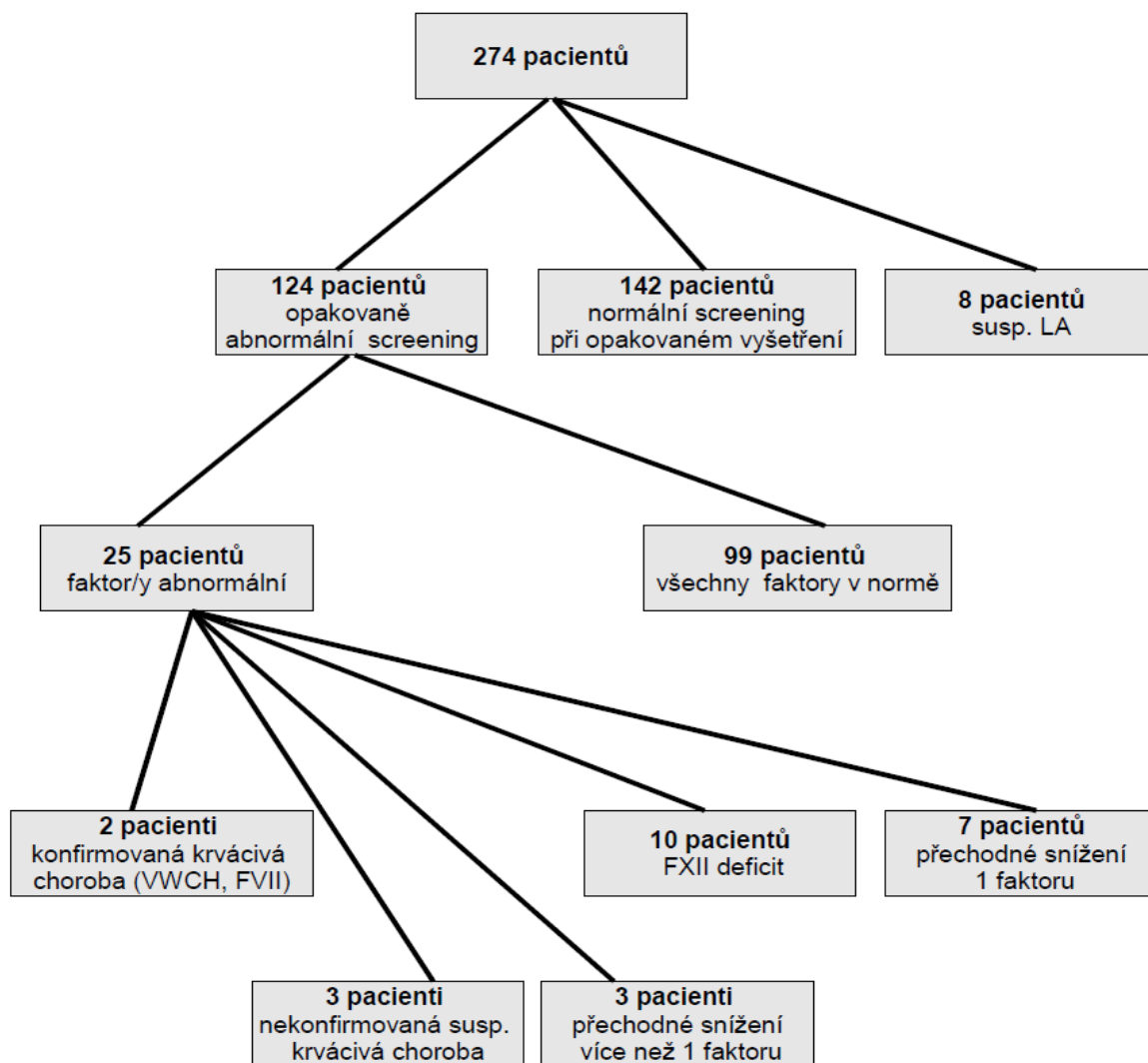
## 7.2. Výsledky - část II.

V daném období bylo v hematologických poradnách dvou fakultních nemocnic vyšetřeno 274 dětí pro abnormální výsledky předoperačního vyšetření koagulace. Nejčastější indikací předoperačního vyšetření byla plánovaná AT a TE.

### 7.2.1. Vyšetření v hematologické poradně

Více než polovina pacientů – 142 z 274 (51,8%) mělo buď normální výsledky koagulačního vyšetření při opakovaném vyšetření (140 pacientů – 51,1%) nebo hematolog hodnotil iniciální hodnoty jako normální dle věku a koagulační testy nebyly opakovány (2 pacienti – 0,7%). U 8 pacientů s prodlouženým aPTT byla porucha koagulace vyloučena na základě směsných testů a negativní osobní a rodinné anamnézy vylučující klinicky významnou krvácivou poruchu. U těchto pacientů bylo podezření na APA typu LA. U ostatních 124 pacientů z 274 bylo provedeno vyšetření koagulačních faktorů. 105 pacientů ze 124 (84,7%) bylo vyšetřeno pro abnormální aPTT test, 13 pacientů (10,5%) pro abnormální PT test a 6 pacientů (4,8%) mělo oba testy abnormální. 99 ze 124 dětí (79,8%) mělo všechny vyšetřené faktory v normálním rozmezí. 25 pacientů (20,2%) mělo sníženou aktivitu nejméně jednoho faktoru.

Obrázek č. 1: Výsledky koagulačních vyšetření



### 7.2.2. Zjištěné krvácivé choroby

Jedna tříletá pacientka (pacientka č. 1 v tab. č. 5) měla opakovaně nízkou aktivitu VWF:RCo (35,8%, 16%) a snížený VWF antigen (30%, 27%). Toto dítě nemělo příznaky zvýšené krvácivosti. Její matka trpěla na epistaxi, na VWCH vyšetřována nikdy nebyla. Dívka bude dále sledována s diagnózou suspektní vWCH, ačkoli zatím nespĺňuje kritéria VWCH dle ISTH.

U jednoho šestnáctiletého pacienta (pacient č. 2 v tab. č. 5) byl potvrzen mírný deficit faktoru VII (28%, 39%). Tento chlapec trpěl na epistaxi a zvýšenou tvorbu hematomů a jeho otec a matka otce měli též často epistaxi. Jiné krvácivé choroby nebyly zjištěny.

Tab. č. 5: Deficity koagulačních faktorů

	Deficit	Screeningový test (index)	1. výsledek aktivity faktoru (%)	2. výsledek aktivity faktoru (%)	Osobní anamnéza	Rodinná anamnéza	Operace	Hemostatická podpora	Krvácení
1	VWF:RCo	aPTT 1,5	35,8	16	0	matka epistaxe	AT	Pamba, Dicynone,**	0
2	FVII	PT 1,49	28	39	epistaxe	otec epistaxe	TE	Pamba	0
3	VWF:RCo	aPTT1,31	20	85,8	0	0	AT	Pamba, Dicynone,**	0
4	VWF:RCo	aPTT 1,4	35	80	krvácení po AT	matka epistaxe	reAT	Pamba, Dicynone,**	0
5	VWF:RCo	aPTT 1,25	26,8	78	0	0	AT	Pamba, Dicynone,**	0
6	FVIII	aPTT 1,56	16	46	0	matka epistaxe	AT	Pamba, Dicynone,*	0
7	FVIII	aPTT 2,28/1,48	14	44	0	0	AT	Pamba, Dicynone,*	0
8	FVIII	aPTT 1,28	29	162	0	0	AT	Pamba, Dicynone,*	0
9	FVII	PT 1,7	24	47	0	0	LKC excize	Pamba, FFP	0
10	FVII	PT 1,47	34		0	0	AT	Pamba, Dicynone	0
11	VWF:RCo	aPTT 1,29	11		0	0	AT	Pamba, Dicynone,**	0
12	VWF:RCo	aPTT 1,61	19		0	0	AT	Pamba, Dicynone,**	0

U VWF deficientních pacientů hodnota aktivity faktoru představuje VWF:RCo.

\* Operace byla provedena po druhém vyšetření aktivity faktoru.

\*\* vWF/FVIII koncentrát by byl použit v případě krvácení.

### 7.2.3. Ostatní poruchy

10 pacientů mělo snížený FXII (aktivita 0-32%), včetně 2 dětí s potvrzeným těžkým deficitem s aktivitou FXII 0%. Vyšetření FXII nebylo opakováno u 8 dětí s mírným deficitem faktoru, vzhledem k nízkému klinickému významu tohoto nálezu. U 12 pacientů se sníženou aktivitou faktoru (kromě mírných deficitů FXII) bylo vyšetření opakováno po několika měsících po prvním vyšetření (2-20 měsíců). U 7 dětí (pacienti č. 3 – 9 v tab. č. 5) se aktivita faktoru při druhém vyšetření normalizovala (3 děti s přechodně sníženou aktivitou VWF:RCo, 3 děti s přechodně sníženou aktivitou FVIII a jeden pacient s přechodně sníženým FVII). 3 pacienti měli přechodné snížení více než jednoho koagulačního faktoru.

### 7.2.4. Pacienti vyřazení ze sledování

Rodiče jedné dívky s nízkou aktivitou FVII (34%) odmítli opakování vyšetření, protože dívka nemá

krvácivé symptomy a nechtěli ji zatěžovat dalším odběrem. Obdobně rodiče jednoho dítěte s nízkou aktivitou VWF:RCo (11%) nechtěli opakovat vyšetření. Jedno dítě s nízkou aktivitou VWF:RCo (19%) se ke kontrolnímu vyšetření nedostavilo (pacienti č. 10 – 12 v tab. č. 5) .

#### **7.2.5. Anamnéza krvácivé diatézy**

24 z 274 pacientů (8,8%) mělo pozitivní osobní a/ nebo rodinnou anamnézu na krvácivou diatézu. 2 děti z 24 (8,3%) s pozitivní anamnézou měly potvrzenou krvácivou chorobu.

V souboru nebyl pacient s potvrzenou koagulační poruchou a negativní osobní a rodinnou anamnézou zaměřenou na krvácivou tendenci. 3 pacienti se suspektní, ale nekonfirmovanou krvácivou chorobou měli negativní anamnézu.

#### **7.2.6. Průběh operace**

Všechny děti s deficitem faktoru podstoupily operaci se zajištěním hemostyptiky - Dicynone (účinná látka etamsylát, výrobce Sanofi Winthrop Industrie, Quétigny, France) a/nebo antifibrinolytiky - Pamba (účinná látka kyselina aminomethylbenzoová, výrobce Nycomed GmbH, Singen, Germany). Krvácivé komplikace nebyly pozorovány u žádného pacienta z tohoto souboru.

## **8. Diskuze**

### **8.1. Diskuze - část I.**

#### **8.1.1. Incidence krvácení a krvácivých chorob**

Nulová incidence závažného krvácení v našem souboru 106 dětí s převažujícími adenoidektomiemi odpovídá incidenci krvácení dle literatury. Rovněž nulový záchyt krvácivých chorob v našem souboru I. odpovídá nízké prevalenci symptomatických krvácivých chorob v populaci cca 0,02% [30, 31, 32].

#### **8.1.2. Etiologie abnormálních výsledků koagulačních testů**

Příčiny prodloužení aPTT a PT odpovídají výsledkům jiných prací [45, 48]. Jako častá příčina prodloužení aPTT je uváděn mírný deficit FXII. Z 6 dětí s prodlouženým aPTT v našem souboru měly 3 mírný deficit FXII dle referenčního rozmezí ČHS, avšak ve srovnání s jiným referenčním rozmezím dle věku [49] byla aktivita FXII normální. Předpokládali jsme, že většina prodloužených aPTT je zapříčiněna APA typu LA, což se v našem souboru neprokázalo. 8 dětí ze 106 (7,5%) mělo abnormální základní koagulační testy dle věku. U žádného z nich nebyla prokázána porucha hemostázy.

### **8.2. Diskuze - část II.**

#### **8.2.1. Příčiny abnormálních výsledků testů**

U více než poloviny pacientů (51,1%) bylo prodloužení aPTT a/nebo PT jen přechodné. Obdobné výsledky byly pozorovány i v dalších studiích [22, 42]. Můžeme spekulovat, zda důvodem pro tento fakt je pravděpodobně vysoká incidence přechodných nespecifických inhibitorů či LA v této dětské populaci s častými infekcemi [50]. Nelze také vyloučit podíl preanalytických chyb při vstupním koagulačním vyšetření. V této retrospektivní práci nebylo podezření na LA potvrzeno konfirmačním testem a nebylo tedy možno zhodnotit výskyt tohoto jevu. Tento postup ošetřujících hematologů jen reflektuje malý praktický význam exaktní diagnostiky LA při podezření vyplývajícího z předoperačního vyšetření.

U většiny pacientů (79,8 %) s opakovaně prodlouženým aPTT nebo PT jsme nenalezli příčinu, všechny vyšetřené faktory byly v normě, což je v souladu s výsledky podobných prací [45, 48]. V případě průkazu snížení faktoru se v 10 případech z 25 (40%) jednalo o deficit FXII, který není krvácivou poruchou. Spekuluje se, že může být způsoben protilátkami proti FXII, které byly prokázány u části pacientů s antifosfolipidovým syndromem [51]. U 10 z 12 pacientů kromě deficitů FXII byl zjištěn deficit jednoho či více faktorů pouze přechodný, spontánně se upravil při kontrolním vyšetření. Jak často způsobuje přechodný deficit faktoru u jinak zdravého dítěte krvácivou diatézu, není známo. U našich pacientů s přechodným deficitem faktoru však nebyly pozorovány krvácivé komplikace. Naši pacienti ovšem byli perioperačně zajištěni hemostyptikem a/nebo antifibrinolytikem nebo byli operováni po spontánní úpravě hladiny faktoru, což by mohlo přispět k tomuto příznivému výsledku. Nicméně při tak významné hemostatické výzvě, jakou bezesporu AT nebo TE je, nebylo třeba podávat koncentráty faktorů.

#### **8.2.2. Přínos anamnézy zaměřené na krvácivou diatézu**

Obě děti s potvrzenou krvácivou chorobou měly pozitivní anamnézu krvácivých příznaků. Zdá se, že je především u malých dětí důležité dávat stejný důraz na rodinnou i osobní anamnézu krvácivých příznaků. Naše pacientka v batolecím věku se suspektní von Willebrandovou chorobou měla pozitivní pouze rodinnou anamnézu. K přesnějšímu zhodnocení anamnézy by byla vhodná prospektivní studie s použitím standardizované anamnézy.

#### **8.2.3. Klinický význam potvrzených poruch**

Identifikovali jsme 5 pacientů s možnou krvácivou chorobou nejasného klinického významu, kterou jsme mohli potvrdit ve 2 případech. Ve zbývajících 3 případech ji nemůžeme vyloučit. Obě krvácivé poruchy poruchy zjištěné a potvrzené v tomto souboru jsou mírné a s nejasným klinickým významem. Klinický přínos diagnózy deficitu FVII u 2 pacientů (aktivita faktoru kolem 30%) je

sporný, neboť hladiny od 10 – 15 % jsou považovány za dostatečné k zajištění hemostázy při operacích [52]. 3 pacienti s možnou VWCH podstoupili operaci s prohemostatickou a antifibrinolytickou profylaxií. Fakt, že u těchto pacientů nebylo zapotřebí specifické léčby, svědčí pro mírný fenotyp případné VWCH. Všechny 5 pacientů s možnou krvácivou chorobou podstoupilo operaci bez klinicky významného krvácení a bez nutnosti specifické léčby. Význam těchto nálezů pro život našich pacientů bude jasnější v budoucnosti, obě děti budou dále sledovány v hematologické poradně. Je známo, že někteří pacienti s laboratorně zjištěnou krvácivou poruchou jsou asymptomatictí (FVII, VWF, trombocytopenie) [31, 32]. Zda zjištění deficitu faktoru přinese pacientovi prevenci závažného krvácení v budoucnu, či zda zůstane po celý život asymptomatický, není dostupnými metodami rozlišitelné. Tyto „klinicky neúčinné“ diagnózy jistě nejsou v terénu plošného předoperačního screeningu koagulace vzácné.

#### **8.2.4. Přehodnocení předoperačního algoritmu před ORL operacemi v ČR**

V poslední době byla v ČR vedena diskuze na téma nejvhodnějšího předoperačního postupu [53, 54, 55]. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP připravila doporučený postup vyšetření před adenoidektomií a tonzilektomií. V něm je stanoveno na základě konsenzu odborných společností (Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Česká pediatrická společnost ČLS JEP, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Česká společnost intenzivní medicíny a Česká hematologická společnost ČLS JEP), že koagulační vyšetření lze nahradit dotazníkem ke zjištění krvácivé poruchy [56].

## 9. Závěr

Předkládaná práce se zabývá efektivitou plošného vyšetření koagulace před ORL operacemi ve vztahu k predikci krvácení a k záchytu krvácivých chorob. Prospektivně jsme vyšetřili koagulační profil u souboru dětských pacientů, což je prozatím jediný publikovaný soubor v ČR.

Retrospektivně jsme analyzovali příčiny abnormálních předoperačních koagulačních testů u robustního souboru pacientů. Byl vytvořen dotazník na krvácivou diatézu jako primární nástroj k předoperačnímu screeningu hemostázy. Tento dotazník byl použit v doporučeném postupu předoperačního vyšetření před AT a TE u dětí, vydaného Českou společností otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP na základě konsenzu odborných společností [56]. Z výsledků našich dvou souborů vyplývají následující hlavní poznatky:

- 1. Hodnoty koagulačních testů se během dětského věku vyvíjejí, při hodnocení výsledků je nutné zohlednit tyto fyziologické odchylky. Používání referenčního rozmezí pro dospělé v dětské populaci může být zdrojem falešně pozitivních výsledků základních koagulačních testů.**
- 2. Prodloužení aPTT / PT je velmi často (51,1%) přechodné a spontánně se upraví.**
- 3. U většiny pacientů (79,8%) s opakovaně prodlouženým aPTT / PT není diagnostikován deficit faktoru.**
- 4. Nejčastějším zjištěným deficientním faktorem byl FXII, který není asociován s krvácivou diatézou. U 2 dětí byla diagnostikována krvácivá porucha (VWCH, deficit FVII), obě děti měly pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézu krvácivé diatézy. U 3 dalších pacientů suspektní krvácivá choroba nebyla potvrzena.**
- 5. U žádného z našich pacientů s předoperačně zjištěným deficitem faktoru nebylo této informace využito ke specifické profylaxi či léčbě krvácení.**

Z našich výsledků vyplývá, že důkladná osobní a rodinná anamnéza zaměřená na krvácivou diatézu, by měla být dostačující v předoperačním screeningu hemostázy. Laboratorní vyšetření koagulace by mělo být jistě provedeno u dětí s pozitivní anamnézou nebo pokud je anamnéza nedostupná. Rovněž je indikováno, pokud při fyzikálním vyšetření jsou shledány abnormální krvácivé projevy, či jiné nálezy, vzbuzující podezření na onemocnění jater, ledvin či kostní dřeně.

## 10. Použitá literatura

1. ROUS, J, SAKAŘ, R. Tonzilektomie a její komplikace. *Otorinolaryngol.* 1997;46(1):25-32.
2. SCHWAAB, M, HANSEN, S, GURR, A, DAZERT, S. Significance of Blood Tests Prior to Adenoidectomy. *Laryngorhinootologie.* 2008 Feb;87(2):100-6.
3. WINDFUHR, JP, CHEN, YS. Hemorrhage following pediatric tonsillectomy before puberty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 May 11;58(3):197-204.
4. WINDFUHR, JP, CHEN, YS. Post-tonsillectomy and -adenoidectomy hemorrhage in nonselected patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003 Jan;112(1):63-70.
5. GARCIA CALLEJO, FJ, PARDO MATEU, L, VELERT VILA, MM, ORTS ALBORCH, M, MONZÓ GANDÍA, R, MARCO ALGARRA, J. Usefulness of preoperative coagulation tests in the prevention of post-tonsillectomy hemorrhage in children. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 1997; 48(6): 473-8.
6. ŠKOLOUDÍK, L, DUFEK, Z, VOKURKA, J, ČELAKOVSKÝ, P. Krvácení po tonzilektomii. *Otorinolaryng.a Foniatic.* 2005; 54 (1): 42-46.
7. SCHEENSTRA, RJ, HILGEVOORD, AA, VAN RIJN, PM. Serious haemorrhage after conventional (adeno)tonsillectomy: rare and most often on the day of the procedure. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Mar 10;151(10):598-601.
8. TOMKINSON, A, HARRISON, W, OWENS, D, HARRIS, S, MC CLURE, V, TEMPLE, M. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. *Laryngoscope.* 2011 Feb;121(2):279-88. doi: 10.1002/lary.21242. Epub 2010 Nov 16.
9. BURSTIN PP, HOOPER, RE. Massive primary hemorrhage during tonsillectomy from a large venous varicosity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Sep;117(3 Pt 1):287-90.
10. FOLEY, PJ, BESTE, DJ, FARBER, NE. Massive blood loss during tonsillectomy in a child with congenital venous malformation. *Paediatr Anaesth.* 1997;7(3):243-6.
11. SARNY, S, HABERMANN, W, OSSIMITZ, G, SCHMID, C, STAMMBERGER, H. Tonsillar haemorrhage and re-admission: a questionnaire based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Dec;268(12):1803-7.
12. MYSSIOREK, D, ALVI, A. Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996 Sep;37(1):35-43.
13. WINDFUHR, JP, CHEN, YS, REMMERT, S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Feb;132(2):281-6.
14. WINDFUHR, JP, SCHLOENDORFF, G, BABURI, D, KREMER B. Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008 Dec;265(12):1527-34.
15. SWOBODA, H, WELLESCHIK, B. A severe late tonsillar hemorrhage 2 months postoperatively. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1988 Aug;67(8):431-3.
16. WINDFUHR, JP, SCHLOENDORFF, G, BABURI, D, KREMER, B. Serious post-tonsillectomy hemorrhage with and without lethal outcome in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jul;72(7):1029-40.
17. HOFMAN, R, ZEEBREGTS, CJ, DIKKERS, FG. Fulminant post-tonsillectomy haemorrhage caused by aberrant course of the external carotid artery. *J Laryngol Otol.* 2005 Aug;119(8):655-7.
18. SARNY, S, OSSIMITZ, G, HABERMANN, W, STAMMBERGER, H. Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope.* 2011 Dec;121(12):2553-60. doi: 10.1002/lary.22347.
19. WINDFUHR, JP, CHEN, YS, REMMERT, S. Unidentified coagulation disorders in post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J.* 2004 Jan;83(1):28, 30, 32 passim
20. SUN, GH, HARMYCH, BM, DICKSON, JM, GONZALEZ DEL REY, JA, MYER, CM 3rd, GREINWALD, JH Jr. Characteristics of children diagnosed as having coagulopathies following posttonsillectomy bleeding. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jan;137(1):65-8.

21. PRIM, MP, DE DIEGO, JI, JIMENEZ-YUSTE V, SASTRE, N, RABANAL, I, GAVINAL, J. Analysis of the cause of immediate unanticipated bleeding after pediatric adenotonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67(4): 341-344.
22. HOWELLS, RC 2nd, WAX, MK, RAMADAN, HH. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Dec;117(6):628-32.
23. LEINBACH, RF, MARKWELL, SJ, COLLIVER, JA, LIN, SY. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):360-4. Review.
24. KAMAL, SA, BASU, S, KAPOOR, L, KULANDAIVELU, G, TALPALIKAR, S, PAPASTHATIS, D. Harmonic scalpel tonsillectomy: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 May;263(5):449-54.
25. WINDFUHR, JP, WIENKE, A, CHEN, YS. Electrosurgery as a risk factor for secondary post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jan;266(1):111-6.
26. LEE, MS, MONTAGUE, ML, HUSSAIN, SS. Post-tonsillectomy hemorrhage: cold versus hot dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;131(6):833-6.
27. GINSTRÖM, R, SILVOLA, J, SAARNIVAARA, L. Local bupivacaine-epinephrine infiltration combined with general anesthesia for adult tonsillectomy. *Acta Otolaryngol.* 2005 Sep;125(9):972-5.
28. HESSEN SÖDERMAN, AC, ERICSSON, E, HEMLIN, C, HULTERCANTZ, E, MÅNSSON, I, ROOS, K, STALFORS, J. Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations. *Laryngoscope.* 2011 Nov;121(11):2322-6. doi: 10.1002/lary.22179.
29. WATEL, A, JUDE, B, CARON, C, VANDEPUTTE, H, GAEREMYNCK, E, COSSON, A. Successes and failures of the activated partial thromboplastin time in the preoperative evaluation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1986;5(1):35-9.
30. ARUN, B, KESSLER, CM. Clinical manifestations and Therapy of the Hemophilias. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000 (815, 825). ISBN: 978-0781749961
31. SMEJKAL, P, MATÝSKOVÁ, M, PENKA, M. Von Willebrand disease. *Vnitr Lek.* 2008 Mar;54(3):257-64.
32. ACHARYA, SS, COUGHLIN, A, DIMICHELE, DM; North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost.* 2004 Feb;2(2):248-56.
33. SADLER, JE, BLINDER, M. Von Willebrand Disease: Diagnosis, Classification, and Treatment. In: Colman, RW, Hirsh, J, Marder, VJ. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000 (825).
34. KONKLE, BA. Acquired disorders of platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:391-6.
35. GABRIEL, P, MAZOIT, X, ECOFFEY, C. Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics. *J.Clin.Anesth.* 2000; 12 (4): 288-91.
36. SCHECKENBACH, K, BIER, H, HOFFMANN, TK, WINDFUHR, JP, BAS, M, LAWS, HJ, PLETTENBRG, C, WAGENMANN, M. Risk of hemorrhage after adenoidectomy and tonsillectomy. Value of the preoperative determination of partial thromboplastin time, prothrombin time and platelet count. *HNO.* 2008 Mar;56(3):312-20.
37. ASAF, T, REUVENI, H, YERMIAHU, T, LEIBERMAN, A, GURMAN, G, PORAT, A,



- SCHLAEFFER, P, SHIFRA, S, KAPELUSHNIK, J. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT /partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2001; 61: 217-222.
38. CLOSE, HL, KRYZER, TC, NOWLIN, JH, ALVING, BM. Hemostatic assesment of patients before tonsillectomy: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111 (6): 733-8.
  39. EBERL, W, WENDT, I, SCHROEDER, HG. Preoperative coagulation screening prior to adenoidectomy and tonsillectomy. *Klin. Padiatr.* 2005; 217(1): 20-4.
  40. EISERT, S, HOVERMANN, M, BIER, H, GÖBEL, U. Preoperative Screening for Coagulation Disorders in Children Undergoing Adenoidectomy (AT) and Tonsillectomy (TE): Does it prevent Bleeding Complications? *Klin.Padiatr.* 2006; 218: 334-339.
  41. ZWACK, GC, DERKAY, CS. The utility of preoperative hemostatic assesment in adenotonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1997; 39(1):67-76.
  42. KANG, J, BRODSKY, L, DANZIGER, I, VOLK, M, STANIEVICH, J. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T + A) hemorrhage. *Int. J.Otorhinolaryngol.* 1994; 28(2-3):157-65.
  43. ROSCHITZ, B, THALLER, S, KOESTENBERGER, M, WIRNSBERGER, A, LESCHNIK, B, FRITSCH, P, MUNTEAN, W. PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):243-7.
  44. KOSCIELNY, J, ZIEMER, S, RADTKE, H, SCHMUTZLER, M, PRUSS, A, SINHA, P, SALAMA, A, KIESEWETTER, H, LATZA, R. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004 Jul;10(3):195-204.
  45. KITSZEL, A, POZNAŃSKA, M, KRAWCZUK-RYBAK, M. Analysis of an abnormal coagulation profile in children qualified for adenoidectomy/tonsilectomy. *Otolaryngol Pol.* 2007;61(2):158-61.
  46. KRISHNA, P, LEE, D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2001; 111(8): 1358-61.
  47. BIDLINGMAIER, C, EBERL, W, KNÖFLER, R, OLIVIERI, M, KURNIK, K. Haemostatic testing prior to elective surgery in children? Not always! *Hamostaseologie.* 2009 Jan;29(1):64-7.
  48. SHAW, PH, REYNOLDS, S, GUNAWARDENA, S, KRISHNAMURTI, L, RITCHEY, AK. The prevalence of bleeding disorders among healthy pediatric patients with abnormal preprocedural coagulation studies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Feb;30(2):135-41.
  49. MONAGLE, P, BARNES, C, IGNJATOVIC, V, FURMEDGE, J, NEWALL, F, CHAN, A, DE ROSA, L, HAMILTON, S, RAGG, P, ROBINSON, S, AULDIST, A, CROCK, C, ROY, N, ROWLANDS, S. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006 Feb;95(2):362-72.
  50. FRAUENKNECHT, K, LACKNER, K, VON LANDENBERG, P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology.* 2005;210(10):799-805.
  51. JONES, DW, GALLIMORE, MJ, MAC KIE, IJ, HARRIS, SL, WINTER, M. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):721-6.
  52. BOLTON-MAGGS, PH, PERRY, DJ, CHALMERS, EA, PARAPIA, LA, WILDE, JT, WILLIAMS, MD, COLLINS, PW, KITCHEN, S, DOLAN, G, MUMFORD, AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004 Sep;10(5):593-628.

53. CHROBOK, V, PELLANT, A, JANOUCH, J, KOMÍNEK, P., KABELKA, Z., ŠLAPÁK, I. Problematika předoperačního vyšetření před adenotomií a tonzilektomií u dětí. *Otorinolaryng. a Foniatic.* 58, 2009,4,232-236.
54. CABRNOCHOVÁ, H. Předoperační vyšetření. Pohled praktického lékaře pro děti a dorost. *Otorinolaryng. a Foniatic.* 58, 2009;4,254-255.
55. ČERNÝ, V. Má být vyšetření hemokoagulace rutinní součástí předoperačního vyšetření před adenotomií a tonzilektomií u dětí? *Otorinolaryng. a Foniatic.* 58, 2009, č. 4,256.
56. CHROBOK, V, PELLANT, A, JANOUCH, J, KOMÍNEK, P, KABELKA, Z, ŠLAPÁK, I. *Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR. Doporučený postup předoperačního vyšetření před adenotomií a tonzilektomií u dětí* [online]. C2010, [cit. 2012-04-07]. Dostupné z: <[http://www.detskylekar.cz/cps/rde/xchg/dlekar/xsl/18845\\_18900.html](http://www.detskylekar.cz/cps/rde/xchg/dlekar/xsl/18845_18900.html)>

## **11. Přehled publikační aktivity**

**Původní články:** (tučně vyznačeny práce, kde je studentka první autorkou)

**Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E., Vokurka, J.: Je nutné vyšetření koagulace před adenoidektomií a tonzilektomií? Transfuze a hematologie dnes, 1/2011**

**Samková, A., Blatný, J., Fiamoli, V., Dulíček, P., Pařízková, E.: Significance and causes of abnormal preoperative coagulation tests in children. Haemophilia Journal, October 2011, Epub ahead of print, IF 2,364**

**Samková, A., Lejhancová, K., Hak, J.: Venous thromboembolism in adolescents. Acta medica. 2/2012 přijato k publikaci**

### **Statě ve sbornících:**

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E. Přínos předoperačního vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonzilektomií. Transfuze a hematologie dnes, Supplementum 2, 9/2008

Samková, A., Pařízková E., Dulíček P.: Přínos vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonzilektomií. Sborník abstraktů a přednášek 18. konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky. 11/2008

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E.: Is Coagulation Work-up Really necessary in Children before adenoidectomy and Tonsillectomy? Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volume 7, Supplement 2, July 2009.

### **Přehledové články:**

Samková, A., Pařízková, E., Dulíček, P.: Význam předoperačního vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonsilektomií, Česko-slovenská pediatrie, 9/2009

### **Přednášky:**

Samková, A., Pařízková E., Dulíček P.: Přínos vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonzilektomií, 18. Konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR, Plzeň 21.11.2008

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E., Hak, J., Toušovská, K. Přínos vyšetření koagulace před adenotomií a tonzilektomií. XVI. Česko-slovenská konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí, Hradec Králové 10.5.2009

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E., Toušovská, K., Hak J.: Přínos vyšetření koagulace před adenotomií a tonzilektomií, Krajský ORL seminář, Jablonné nad Orlicí 29.5.2009

Samková, A. Von Willebrandova choroba. Seminář dětské kliniky, Hradec Králové 8.10.2009

Samková, A., Fiamoli, V., Blatný, J., Toušovská, K., Hak, J. Pařízková, E., Dulíček.P.: Příčiny abnormálních výsledků koagulace. XI. Hradecké pediatrické dny, 14.11.2009

Samková, A.: Hemoglobin F. Neonatologický seminář. Hradec Králové 14.12.2010

Samková, A, Toušovská, K., Hak, J. Žilní tromboembolická nemoc v adolescenci. Seminář dětské kliniky, Hradec Králové 13.1.2011

Samková, A.: Je smysluplné vyšetřovat koagulaci před ORL operací? XVII. Pařízkovy dny, Ostrava 17.3.2011

Samková, A., Lejhancová, K.: Předoperační vyšetření hemostázy. Regionální seminář praktických lékařů pro děti a dorost. Hradec Králové 26.9.2011

### **Komentované postery:**

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E., Blatný, J, Fiamoli, V.: Is Coagulation Work-up Really necessary in Children before adenidectomy and Tonsillectomy? XXII. Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Boston, USA, 11.-16.7.2009

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E., Blatný, J., Fiamoli, V, Toušovská, K., Hak, J. Je rutinní předoperační vyšetření koagulace opravdu přínosné? Pražský hematologický den, Praha 22.10.2009

Samková, A., Pařízková, E., Dulíček, P.: Je nutné předoperační vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonzilektomií? XV. Slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí, Martin 22.-24.5.2008

Samková, A., Dulíček, P., Pařízková, E. Přínos vyšetření hemostázy u dětí před adenotomií a tonzilektomií. XV. Česko-slovenský hematologický a transfuziologický kongres, Špindlerův Mlýn 6.-9.9.2008

