

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

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Aneta Samková**

**2012**

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

**Doktorský studijní program  
Pediatrie**

**Vyšetření hemostázy u dětí před otorinolaryngologickými operacemi**

**Hemostasis testing in children before ear-nose-throat surgery**

**MUDr. Aneta Samková**

Školitel: Doc. MUDr. Eva Pařízková, CSc.  
Školitel konzultant: Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

Hradec Králové, 2012

Obhajoba dne: .....

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 9.4. 2012**

---

## **Poděkování**

V první řadě bych chtěla poděkovat svým školitelům doc. MUDr. Evě Pařízkové, CSc. a doc. MUDr. Petru Dulíčkovi, Ph.D. za odborné vedení v průběhu mého studia a za cenné metodické rady. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Kateřině Lejhancové, Ph.D. za neocenitelné odborné rady a podporu. Velký dík patří prim. MUDr. Janu Blatnému, Ph.D. a MUDr. Veronice Fiamoli, Ph.D. za jejich entuziasmus a velmi přínosnou spolupráci. Zvláštní poděkování náleží prof. MUDr. Viktoru Chrobokovi, CSc. za nepostradatelné komentáře a diskuzi. Dále děkuji Mgr. Petru Sadílkovi za cenné konzultace ohledně metodiky laboratorních vyšetření, MUDr. Catherine McGrath, Ph.D. za jazykovou pomoc při publikaci v impaktovaném časopise, Ing. Josefu Bukačovi, MS, Ph.D. za statistickou analýzu a MUDr. Zdeňku Dufkovi za poskytnutou fotodokumentaci.

## **Obsah**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Úvod</b>   | <b>10</b> |
| 1.1. Otorinolaryngologické (ORL) operace u dětí                            | 10        |
| 1.1.1. Adenoidektomie  | 10        |
| 1.1.2. Tonzilektomie a tonzilotomie  | 11        |
| 1.1.3. Specifičnost AT a TE  | 11        |
| 1.1.4. Ostatní ORL operace   | 11        |
| 1.2. Krvácení v souvislosti s adenoidektomií (AT) a tonzilektomií (TE)     | 11        |
| 1.2.1. Krvácení v souvislosti s AT   | 11        |
| 1.2.2. Incidence krvácení v souvislosti s TE                               | 12        |
| 1.2.3. Charakter a rizikové faktory krvácení v souvislosti s TE            | 12        |
| 1.3. Rutinní předoperační vyšetření koagulace                              | 13        |
| 1.4. Krvácivé poruchy  | 15        |
| 1.4.1. Vrozené krvácivé poruchy  | 16        |
| 1.4.1.1. Hemofilie   | 16        |
| 1.4.1.2. Vrozené poruchy primární hemostázy                                | 17        |
| 1.4.1.3. Vzácné vrozené krvácivé poruchy                                   | 18        |
| 1.4.2. Získané krvácivé poruchy  | 19        |
| 1.4.2.1. Získané trombocytopenie   | 19        |
| 1.4.2.2. Získané trombocytopatie   | 19        |
| 1.4.2.3. Získané poruchy koagulace   | 20        |
| 1.4.2.4. Poruchy hemostázy vyvolané léky                                   | 23        |
| 1.5. Vyšetření hemostázy   | 27        |
| 1.5.1. Vyšetření primární hemostázy  | 27        |
| 1.5.2. Vyšetření sekundární hemostázy                                      | 28        |
| 1.5.3. Vyšetření jednotlivých složek hemostázy                             | 29        |
| 1.5.4. Globální testy hemostázy  | 30        |
| 1.6. Přínos předoperačního koagulačního vyšetření                          | 31        |
| 1.7. Příčiny nízké predikce perioperačního krvácení hemokoagulačními testy | 32        |
| 1.8. Anamnéza a její přínos  | 33        |
| 1.9. Dotazníky na krvácivou diatézu  | 33        |
| 1.10. Přehodnocení předoperačního vyšetření                                | 34        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2. Cíle disertační práce</b>   | <b>35</b> |
| <b>3. Soubor nemocných a metodika</b>                                   | <b>36</b> |
| 3.1. Soubor nemocných a metodika část I.                                | 36        |
| 3.2. Soubor nemocných a metodika - část II.                             | 39        |
| <b>4. Výsledky</b>  | <b>41</b> |
| 4.1. Výsledky - část I.   | 41        |
| 4.1.1. Charakteristika souboru  | 41        |
| 4.1.2. Anamnéza   | 42        |
| 4.1.3. Hemokoagulační testy   | 43        |
| 4.1.4. Ostatní laboratorní testy  | 49        |
| 4.1.5. Krvácivé komplikace  | 49        |
| 4.2. Výsledky - část II.  | 50        |
| 4.2.1. Charakteristika souboru  | 50        |
| 4.2.2. Vyšetření v hematologické poradně                                | <b>51</b> |
| 4.2.3. Zjištěné krvácivé choroby  | 53        |
| 4.2.4. Ostatní poruchy  | 54        |
| 4.2.5. Pacienti vyřazení ze sledování                                   | 54        |
| 4.2.6. Anamnéza krvácivé diatézy  | 54        |
| 4.2.7. Průběh operace   | 54        |
| <b>5. Diskuze</b>   | <b>55</b> |
| 5.1. Diskuze - část I.  | 55        |
| 5.1.1. Incidence krvácení a krvácivých chorob                           | 55        |
| 5.1.2. Referenční meze pro děti   | 55        |
| 5.1.3. Etiologie abnormálních výsledků koagulačních testů               | 55        |
| 5.2. Diskuze - část II.   | 57        |
| 5.2.1. Zastoupení pohlaví   | 57        |
| 5.2.2. Příčiny abnormálních výsledků testů                              | 57        |
| 5.2.3. Přínos anamnézy zaměřené na krvácivou diatézu                    | 57        |
| 5.2.4. Klinický význam potvrzených poruch                               | 58        |
| 5.2.5. Socioekonomický náhled   | 5         |
| 5.2.6. Přehodnocení předoperačního algoritmu před ORL operacemi<br>v ČR | 59        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.2.7. Optimalizace dotazníku   | 59        |
| 5.2.8. Vyšetření při pozitivním skóre dotazníku                               | 59        |
| 5.2.9. Postup při závažném krvácení   | 60        |
| 5.2.10. Diagnostika po závažném krvácení                                      | 60        |
| 5.2.11. Limitace studie   | 61        |
| <b>6. Závěr</b>   | <b>63</b> |
| <b>7. Použitá literatura</b>  | <b>65</b> |
| <b>8. Přílohy</b>   | <b>87</b> |
| 8.1. Obrázek č. 2: Pohled do nosohltanu na adenoidní vegetace                 | 87        |
| 8.2. Obrázek č. 3: Kyretáž adenoidních vegetací                               | 88        |
| 8.3. Obrázek č. 4: Pohled do nosohltanu po kyretáži                           | 89        |
| 8.4. Referenční meze koagulačních testů České hematologické společnosti (ČHS) | 90        |

## Použité zkratky

|                     |   |   |
|---------------------|---|---|
| ADP                 | - | adenosin difosfát   |
| aPTT                | - | aktivovaný parciální tromboplastinový čas                     |
| APA                 | - | antifosfolipidové protilátky                                  |
| AT                  | - | adenoidektomie  |
| COX                 | - | cyklooxygenáza  |
| ČHS                 | - | Česká hematologická společnost                                |
| ČLS JEP             | - | Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně            |
| ČR                  | - | Česká republika   |
| DIC                 | - | diseminovaná intravaskulární koagulace                        |
| dRVVT               | - | řaděný test s jedem Russelovy zmije                           |
| ELISA               | - | enzyme linked immunosorbent assay                             |
| F                   | - | faktor  |
| FFP                 | - | čerstvě zmražená plazma                                       |
| FNHK                | - | Fakultní nemocnice Hradec Králové                             |
| FEU                 | - | fibrinogen equivalent units                                   |
| HMWK                | - | vysokomolekulární kininogen                                   |
| INR                 | - | international normalized ratio                                |
| ISTH                | - | International Society on Thrombosis and Hemostasis            |
| 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 |
| LIA                 | - | liquid immuno assay   |
| LKC                 | - | laterální krční cysta   |
| LMWH                | - | nízkomolekulární heparin                                      |
| NHLBI               | - | National Heart Lung and Blood Institute                       |
| OKH                 | - | oddělení klinické hematologie                                 |
| ORL                 | - | otorinolaryngologický   |
| PFA 100             | - | platelet function analyser 100                                |
| PNP                 | - | destičkový neutralizační test                                 |
| PT                  | - | protrombinový čas   |



|         |   |  |
|---------|---|--|
| RIPA    | - | ristocetinem indukovaná agregace destiček            |
| SSC     | - | Scientific and Standardisation Committee             |
| SSRI    | - | selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu |
| TE      | - | tonzilektomie  |
| VWF     | - | von Willebrandův faktor                              |
| VWF:RCo | - | aktivita kofaktoru ristocetinu                       |
| VWCH    | - | von Willebrandova choroba                            |

## **1. Úvod**

Cílem vyšetření koagulace před otorinolaryngologickými (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:

- specifčnost ORL operací a příčiny krvácivých komplikací
- prevalence krvácivých chorob a jejich fenotyp
- výpovědní hodnota koagulačních testů.

V úvodu práce přiblížíme tyto oblasti.

### **1.1. ORL operace u dětí**

ORL operace patří mezi nejčastější operace u dětí. Adenoidektomie (AT) a tonzilektomie (TE) zahrnují téměř polovinu všech operací u dětí [1]. Mezi další běžné operace kromě AT a TE patří tonzilomie, myringotomie bez nebo s inzercí gromet, exstirpace lymfatických uzlin a krčních cyst, operace štítné žlázy.

#### **1.1.1. Adenoidektomie**

AT je chirurgické odstranění hltanové mandle. Hltanovou mandli tvoří lymfatická tkáň mezi nazálním septem a zadní stěnou hltanu. Stejně jako patrové tonzily je součástí Waldeyrova lymfatického okruhu. Význam těchto lymfatických tkání tkví v obraně před cizorodými mikroorganismy při vstupní bráně do respiračního a trávicího traktu. Hlavní funkcí je indukce syntézy sekrečních imunoglobulinů. Lymfatické tkáně jsou nejvíce aktivní mezi 4 a 10 lety věku, od puberty probíhá jejich fyziologická involuce. Hypertrofie hltanové mandle (adenoidní vegetace) vzniká obvykle po opakovaných infekcích horních cest dýchacích. Projevuje se obstrukcí dýchacích cest, což je také jedna z nejčastějších indikací AT. V mnoha případech jsou také adenoidní vegetace zdrojem fokální infekce, což představuje další časté indikace AT (chronická sinusitida, rekurentní otitidy, chronická nazální infekce). AT se provádí ostrou kyretou klasicky bez kontroly zraku či za kontroly pomocí endoskopické optiky. Endoskopické provedení zajišťuje lepší kontrolu operační rány a tím i důkladné odstranění vegetací. Alternativní metodou AT je použití shaveru.

### **1.1.2. Tonzilektomie a tonzilotomie**

TE je úplné odstranění patrových tonzil. Patrová mandle je lokalizována mezi předním a zadním patrovým obloukem. Hypertrofie tonzil může způsobit obstrukci jak dýchacích, tak polykacích cest. Mezi indikace TE patří kromě obstrukce také rekurentní nebo chronické tonzilitidy a peritonzilární absces [2, 3]. Všechny tyto stavy mohou významně ovlivnit zdravotní stav dítěte a kvalitu jeho života. Následkem hypertrofie se může rozvinout až obstrukční syndrom spánkové apnoe se svým výrazným vlivem na denní aktivitu dítěte (spavost, porucha pozornosti, hyperaktivita). TE se provádí několika způsoby, klasickým způsobem pomocí studených nástrojů nebo v poslední době také mono- či bipolárním kauterem, radiofrekvenční ablací, harmonickým skalpelem či mikrodebridorem. Hemostáza operační rány je zajišťována kompresí tampónem, longetami a/nebo ošetřením bipolárním kauterem [4].

Alternativou TE je v případě neinfekční obstrukční hypertrofie tonzil tonzilotomie – zmenšení patrových tonzil [5]. AT, TE, tonzilotomie se v našich podmínkách provádějí v celkové anestezii.

### **1.1.3. Specifičnost AT a TE**

Ve srovnání s ostatními běžnými operacemi jsou AT a TE výkony velmi specifické. Rána po operaci je plošná, nešitá, bez možnosti mechanické ochrany krytím. Svoji 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.

### **1.1.4. Ostatní ORL operace**

ORL operace na zevní straně krku (tyreoidektomie, excize lymfatických uzlin a cyst) se svým provedením od AT a TE významně liší. Rána je mechanicky krytá suturou kůže, není chemicky drážděna a postoperační krvácivé komplikace vznikají zcela výjimečně.

## **1.2. Krvácení v souvislosti s AT a TE**

### **1.2.1. Krvácení v souvislosti s AT**

Incidence krvácení po AT je nízká 0,21- 0,97% [6, 7, 8] 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.

### **1.2.2. Incidence krvácení v souvislosti s TE**

Krvácivé komplikace po TE se vyskytují častěji než po AT 0,5- 4,13% [7, 9, 10, 11, 12]. Obtížně kontrolovatelné perioperační krvácení je velmi vzácné, jsou publikovány případy krvácení na podkladě vaskulárních malformací [13, 14]. 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 zaslaného pacientům resp. rodičům [15]. Tito pacienti v naprosté většině nebyli opětovně přijati k hospitalizaci a pětina z nich ani nebyla v zařízení znovu vyšetřena.

### **1.2.3. Charakter a rizikové faktory krvácení v souvislosti s TE**

Rozlišujeme postoperační krvácení časně - 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 signifikantní 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 [10, 16, 17]. Mortalita v souvislosti s TE je odhadována 1: 16,000 až 1: 35,000 dle dat ze Spojených států amerických ze sedmdesátých let minulého století [18], recentní relevantní data nejsou k dispozici. Krvácení se podílí na mortalitě asi jednou třetinou. Mezi ostatní příčiny úmrtí po TE patří aspirace, kardiopulmonální selhání, minerálový rozvrat nebo anesteziologické komplikace [19]. Co se týče fatálního krvácení, jsou popisovány případy, které byly způsobeny traumatem cév při atypických anatomických poměrech, nebo zánětem rány s nekrózou zasahující do přilehlé tepny [20, 21, 22, 23]. Závažné krvácení po TE je převážně pozdní a jeho nejvýznamnějším prediktorem jsou opakované epizody menšího krvácení v prvních dnech po TE [20, 24]. Příčinou krvácení může být vzácně u pacienta dosud nezjištěná porucha hemostázy [25, 26] –

von Willebrandova choroba (WCH), trombocytopatie [21] raritně i jiné koagulopatie, ne vždy jsou však diagnostikovány předoperačním vyšetřením hemostázy [27, 28]. 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 [29, 30] a dle některých studií dokonce zvyšuje výskyt pozdního krvácení [31, 32]. Podobně lokální infiltrace anestetikem s vazokonstriční přísadou při operaci v celkové anestezii zmírňuje perioperační krvácení, nicméně výskyt postoperačního krvácení se významně nemění [33].

Je také prokázáno, že druh anestezie má významný vliv na incidenci postoperačního krvácení. Po TE v celkové anestezii se postoperační krvácení vyskytuje významně méně často (3 - 4%), než po TE v lokální anestezii (8-15%) [34, 35]. Krvácení po operaci v lokální anestezii vzniká nejčastěji první pooperační den, kdežto po operaci v celkové anestezii bývá spíše pozdní krvácení [34]. Dle práce autorů Apuhan et al. má vliv na intraoperační ztrátu krve také druh inhalačního anestetika. V jejich práci vedl desfluran k signifikantně nižšímu krvácení než sevofluran [36]. Velmi diskutovaným lékem ve vztahu k pooperačnímu krvácení je dexametazon, který lze používat ke snížení výskytu pooperačního zvracení a nauzey. Metaanalýza publikovaných studií neprokázala vyšší výskyt krvácení u pacientů s jednorázovým podáním dexametazonu intraoperačně [37].

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 [38].

### **1.3. Rutinní předoperační vyšetření koagulace**

Výše zmíněná relativně vysoká incidence krvácení po TE a AT vyvolává logickou snahu krvácení předcházet. I v České republice (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 nedignostikovanou 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 [39].

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 navrhnou perioperační přípravu pacienta.

#### 1.4. 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 a základní charakteristiky krvácivých chorob.

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 faktoru (F) VII   | 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 F XIII            | 0,5 : 1 000 000 |

[40, 41, 42, 43]

## 1.4.1. Vrozené poruchy hemostázy

### 1.4.1.1. Hemofilie

#### Epidemiologie a dědičnost

Prevalence hemofilie je ve světě udávána 1: 5 000 narozených chlapců, přičemž hemofilie A (deficit FVIII) zaujímá 80-85% a hemofilie B (deficit FIX) 15-20% [40]. V ČR je v současné době téměř tisíc hemofiliků (A i B), z toho cca 240 dětí. Hemofilie je onemocnění gonozomálně recesivně dědičné. U 30% pacientů se jedná o sporadické případy vznikající novou mutací [44].

#### Klinické příznaky

U většiny pacientů je hemofilie diagnostikována při narození díky rodinné anamnéze. Tíže krvácivých příznaků zpravidla koreluje s hladinou faktoru, výjimky existují. U těžkých hemofiliků se tedy krvácivé projevy objevují mnohdy již v novorozeneckém věku (krvácení z pupečníku, velké kefalhematomy a další) [45]. U 1-2% novorozenců s hemofilií dochází k intrakraniálnímu krvácení [46]. U ostatních těžkých a středně těžkých hemofiliků se onemocnění často manifestuje již při počínající lokomoci (lezení, chůze), tedy v kojeneckém a časném batolecím věku. Mezi obvyklé iniciální příznaky patří krvácení z dutiny ústní, hemartros, intramuskulární krvácení a krvácení po cirkumcizi v zemích, kde se cirkumcize provádí rutinně v novorozeneckém nebo raném kojeneckém věku. Typické je prodloužené a o několik hodin až dnů opožděné krvácení po traumatech. Těžkou hemofilií je postiženo 42% hemofiliků v ČR [47], bez profylaxe tyto pacienti prodělávají několik spontánních krvácení do kloubů či svalů měsíčně. Pacienti se středně těžkou hemofilií krvácejí při běžných drobných traumatech. Lehčí hemofilici krvácejí jen při velkých traumatech nebo operacích.

Tab.č. 2

#### Klasifikace hemofilie

| Stupeň hemofilie | Aktivita FVIII nebo FIX | Plazmatická hladina faktoru |
|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Těžká            | < 1%                    | < 0,01 IU/ml                |
| Středně těžká    | 1 - 5%                  | 0,01 - 0,05 IU/ml           |
| Lehká            | >5 < 40%                | >0,05 < 0,4 IU/ml           |



### 1.4.1.2. Vrozené poruchy primární hemostázy - von Willebrandova choroba (VWCH)

#### Epidemiologie a dědičnost

Nejčastější vrozenou krvácivou chorobou je VWCH s prevalencí 1,500 – 3,500 na 1,000,000. Na vysoké prevalenci VWCH se velkou měrou podílejí pacienti s mírnými krvácivými příznaky nebo zcela asymptomaticí pacienti. Prevalence symptomatické VWCH je udávána 100 : 1,000,000 a jen cca 10% z těchto pacientů potřebuje léčbu [34]. Cca 70 % pacientů je postiženo typem 1 VWCH (částečný kvantitativní deficit). Tento typ se obvykle vyznačuje autosomálně dominantní dědičností, avšak penetrance se výrazně liší i v rámci jedné rodiny. Na variabilitě penetrance se podílejí jiné genetické vlivy mimo gen pro von Willebrandův faktor (VWF) nebo epigenetické vlivy. Typ 2 (kvalitativní deficit) je diagnostikován u 15-20% pacientů s VWCH, může mít dědičnost jak autosomálně dominantní tak recesivní. Typ 3 (kompletní kvantitativní deficit) je onemocnění s autosomálně recesivní dědičností a je zastoupen u 2 – 5 % pacientů s VWCH [48]. Celkově je známo více než 400 mutací VWF genu [49].

Tab.č. 3

#### Klasifikace VWCH

---

|       |  |
|-------|--|
| Typ 1 | částečný kvantitativní deficit   |
| Typ 2 | kvalitativní deficit   |
|       | 2A kvalitativní deficit spojený s chyběním vysokomolekulárních multimerů VWF |
|       | 2B zvýšená afinita k destičkovému glykoproteinu Ib                           |
|       | 2M kvalitativní deficit bez chybění vysokomolekulárních multimerů VWF        |
|       | 2N snížená afinita k FVIII   |
| Typ 3 | úplný kvantitativní deficit  |

---

#### Kritéria VWCH

Podle International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) je diagnóza VWCH typ 1 definovaná 3 kritérii: deficit VWF, signifikantní krvácivé příznaky u pacienta a pozitivní rodinná anamnéza, přičemž všechna kritéria jsou přesně specifikována. Diagnóza „možná VWCH“ je vyhrazena pro suspektní případy (často děti), které nesplňují jedno kritérium – přítomnost pozitivní osobní nebo rodinné anamnézy [50]. Ač tato kritéria nejsou zcela uspokojivá a stále se vyvíjejí, napovídají o důležitosti anamnézy v diagnostice vWCH. Pouhá laboratorní hodnota nízkého VWF nemusí totiž znamenat VWCH. Hodnota VWF je ovlivňována mnohými faktory. Jedním z nejvýznamnějších je krevní skupina, přičemž u

skupiny 0 je signifikantně nižší hladina VWF. Podobně velký význam anamnézy nacházíme také u trombocytopatií. S novými diagnostickými metodami stoupá prevalence funkčních poruch destiček a role anamnézy v určení „klinicky užitečné diagnózy“ je klíčová.

### **Klinické příznaky**

Typicky se u VWCH objevují mukokutánní krvácivé příznaky. Mezi nejčastější symptomy VWCH typu 1 patří epistaxe, kožní sufuze a hematomy, prodloužené krvácení po triviálních ranách, krvácení z dutiny ústní, menoragie, vzácněji pak gastrointestinální krvácení [36]. Menoragie je právě nejčastějším prvním příznakem u žen [51]. Část pacientů je diagnostikována v souvislosti s perioperačním krvácením. Naprostá většina z těchto pacientů však již měla krvácivé příznaky v minulosti nebo má pozitivní rodinnou anamnézu [52].

Výrazně odlišný klinický obraz má VWCH typ 3 (úplný kvantitativní deficit), příznaky jsou velmi podobné těžké hemofilii včetně krvácení do kloubů a svalů. U pacientů s VWCH typem 2 jsou symptomy i jejich frekvence srovnatelné s typem 1 [48].

#### **1.4.1.3. Vzácné vrozené krvácivé choroby**

Vrozený deficit FVII, FII, FV, FX, FXIII, deficit fibrinogenu a dysfibrinogenémie dohromady zaujímají 3-5 % ze všech vrozených krvácivých chorob. Jsou to autozomálně recesivně dědičné choroby. Část z nich se klinicky neprojevuje, např. 40% pacientů s homozygotním deficitem FVII je asymptomatických, diagnostikováni byli při předoperačním vyšetření koagulace [42]. Riziko krvácivých komplikací u pacientů se vzácným deficitem faktoru, nevždy koreluje s aktivitou faktoru. Např. u deficitu FVII s výskytem krvácení lépe koreluje pozitivní anamnéza zvýšené krvácivosti [53]. Při těžkých krváceních je těchto vzácných poruch indikována substituce deficientního faktoru, pokud je k dispozici. Mnoho pacientů s mírnou poruchou potřebuje pouze zajištění antifibrinolytiky k provedení malých a středně velkých operací [54]. Někteří pacienti absolvovali v minulosti operaci bez substituční léčby, když ještě jejich deficit faktoru nebyl diagnostikován [53]. Tedy většina pacientů s mírnou poruchou pravděpodobně nepotřebuje léčbu. Nicméně zatím u jednotlivých deficitů není přesně stanovena bezpečná hemostatická hladina.

Do skupiny vzácných vrozených krvácivých chorob lze také zařadit vrozené trombocytopenie. Jsou to onemocnění velmi vzácná s incidencí řádově jednotek postižených na 1, 000, 000 porodů [55] nebo nižší. Projevují se mimo jiné krvácivými příznaky různé závažnosti. Výrazné krvácivé projevy bývají pozorovány u Wiskottova – Aldrichova, Bernardova – Soulierova a Chédiakova – Higashiho syndromu a u trombocytopenie s absencí radia, která bývá nejčastěji diagnostikována již v novorozeneckém věku. Mezi nejčastější

familiární trombocytopenie patří Mayova – Hegglinova anomálie, projevuje se mírnou trombocytopenií s lehkými příznaky.

#### **1.4.2. Získané krvácivé poruchy**

##### **1.4.2.1. Získané trombocytopenie**

###### **Imunitní trombocytopenie**

Imunní trombocytopenická purpura (ITP) je nejčastější příčinou trombocytopenie v dětském věku s incidencí 4,6 : 100 tisíc dětí do 18let za rok [56]. Manifestuje se typicky několik týdnů po infekci horních dýchacích cest mukokutánními krvácivými příznaky především petechiemi, kožními sufuzemi a hematomy, krvácením v dutině ústní, epistaxí. Vzácněji dochází k hematurii, gastrointestinálnímu krvácení, menoragii a velmi raritně k intrakraniálnímu krvácení a krvácení do svalů či kloubů [57]. Počet trombocytů při akutní ITP klesne pod bezpečnou hranici jen na několik dní, nejvíce na několik týdnů. Koincidence závažné trombocytopenie s operací a zároveň absencí krvácivých příznaků je velmi málo pravděpodobná. ITP může být také prvním příznakem systémového autoimunitního onemocnění pojiva (systémový lupus erythematoses) [58].

U části případů ITP je tvorba autoprotilátek indukována léky např. sulfamethoxazol, trimetoprim, vankomycin, karbamazepin, fenytoin, furosemid a další [59]. Specifickým typem léky indukované ITP je heparinem indukovaná trombocytopenie. Ta se vyznačuje mírnou trombocytopenií, která vzniká po expozici heparinem. Bývá typicky bez krvácivých projevů a naopak se projevuje trombózami venózními i arteriálními. Tato v dospělosti nejčastěji se vyskytující trombocytopenie asociovaná s léky je v dětství vzácná. To je způsobeno celkově nižším rizikem tromboembolismu v dětství a méně frekventní expozicí heparinu [60].

###### **Neimunitní trombocytopenie**

Méně často vzniká trombocytopenie v dětském věku neimunní destrukcí, zvýšenou konzupcí (trombotická trombocytopenická purpura / hemolyticko - uremický syndrom, Kasabachův – Merritové syndrom, akutní infekce) nebo abnormální distribucí (hypersplenismus z různých příčin). Důležitou skupinu tvoří trombocytopenie z infiltrace kostní dřeně (hematologické malignity, metastázy solidních tumorů, strádavá onemocnění) a získané aplazie kostní dřeně [55].

##### **1.4.2.2. Získané trombocytopatie**

Funkci krevních destiček mohou alterovat různé patologické stavy jak hematologické, tak

poruchy jiných orgánových systémů.

### **Renální selhání**

V terminálním stádiu renálního selhání dochází k poruše funkce trombocytů a je postižena také interakce s cévní stěnou. Tento stav je částečně zapříčiněn uremickými toxiny, které alterují funkci některých destičkových receptorů a může způsobit krvácivé komplikace [61]. Dále k němu přispívá zvýšená hladina parathormonu a anémie. Při renálním selhání se ovšem mohou vyskytnout i trombotické komplikace, vznikající na podkladě hyperfibrinogenémie, změn aktivity koagulačních faktorů a fibrinolýzy [62].

### **Myeloproliferativní onemocnění**

Myeloproliferativní onemocnění jsou spojena s rizikem krvácení i tromboembolismu. K riziku krvácení přispívá léčba (kyselina acetylsalicylová, antagonisté vitamínu K). Zvýšené riziko je však pozorováno i u pacientů bez léčby, a to především u pacientů s velmi vysokým počtem trombocytů ( $>1000 \times 10^9/L$ ) [63]. Trombotické komplikace jsou způsobeny hypersenzitivitou destiček s tendencí ke spontánní aktivaci a agregaci v mikrocirkulaci. Oproti tomu krvácivé komplikace vznikají na podkladě funkčního defektu VWF, který je způsoben zvýšenou proteolýzou velkých multimerů VWF [64]. Incidence myeloproliferativních onemocnění u dětí je extrémně nízká. Dle údajů z Velké Británie je roční incidence polycytemia vera 0,2: 1,000,000 pacientů do 20 let a incidence esenciální trombocytémie 0,1- 0,4: 1,000,000 pacientů [65, 66]. Incidence esenciální trombocytémie u dětí v ČR je odpovídající 0,1 - 0,6: 1,000,000 pacientů / rok a má narůstající tendenci [67].

### **Myelodysplastický syndrom**

Krvácení při myelodysplastickém syndromu je převážně způsobeno trombocytopenií, ačkoli narušená trombopoéza může mít za následek i dysfunkci trombocytů. Velmi častým nálezem (70- 80% pacientů) je porucha agregace po jednom či více činidlech, krvácivá tendence však bývá mírná [68, 69]. Incidence myelodysplastického syndromu u dětí je cca 1,35- 4: 1,000,000 ročně [70, 71]

#### **1.4.2.3. Získané poruchy koagulace**

##### **Porucha hemostázy u jaterních onemocnění**

U pacientů s těžkým onemocněním jater je hemostáza narušena především sníženou syntézou koagulačních faktorů (II, V, VI, IX, X, XI, XIII, fibrinogen), ale i antikoagulačních proteinů (antitrombin, PC, PS). Zároveň je ovlivněna deficitem vitamínu K, způsobeným malabsorbci a malnutricí, zvýšenou aktivitou FVIII, dále zvýšenou fibrinolýzou, trombocytopenií a

trombocytopatií a zvýšenou aktivitou VWF [72, 73]. Vzhledem ke změnám jak prohemostatických, tak antihemostatických faktorů, je v zásadě hemostáza vyvážená, ovšem může být vychýlena směrem ke krvácení nebo trombóze dalšími faktory jako je infekce či renální selhání [74]. Jelikož povaha poruchy hemostázy je takto komplexní, jsou ke zhodnocení rizika krvácení vhodnější globální koagulační testy než testy měřící pouze iniciální fázi koagulace, čili protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) [72]. Zatím je ovšem v našich podmínkách problematická dostupnost těchto metod.

### **Deficit vitamínu K**

Vitamín K má hlavní funkci jako kofaktor karboxylace kyseliny glutamové na gama-karboxyglutamovou. Tato karboxylace je nutná v syntéze některých pro- a antikoagulačních proteinů (FII, FVII, FIX, FX, protein C, protein S a protein Z). Deficit vitamínu K má tedy za následek především poruchu koagulace. Typicky může vznikat v novorozeneckém a časném kojeneckém věku, vzhledem k nízkému transplacentárnímu přenosu, nízkému obsahu vitamínu K v mateřském mléce a primární sterilitě střeva [75]. Projevuje se krvácivou chorobou novorozence a lze mu zabránit adekvátní profylaxí. Samotný nízký příjem vitamínu K nezpůsobuje kromě kojeneckého věku jeho deficit. Příčinou tohoto deficitu v pozdějším věku bývá ovšem malabsorbce tuků (pankreatická insuficience, cholestáza, celiakie, nespecifické střevní záněty, syndrom krátkého střeva, protrahované průjmy) nebo kombinace nízkého příjmu vitamínu K a užívání širokospektrých antibiotik [75]. Nejčastěji tedy trpí poruchou koagulace chronicky nemocní pacienti (viz výše).

### **Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)**

DIC je charakterizována systémovou aktivací koagulačního systému, jejímž výsledkem je generace fibrinu s tvorbou intravaskulárních trombů s možným vývojem multiorgánového selhání. Konzumpce koagulačních faktorů a trombocytů v trombech může způsobit závažné krvácení. K hemoragické diatéze může přispět také akcelerace fibrinolýzy. DIC může být spuštěn jakýmkoli životohrožujícím stavem spojeným s hypoxií, acidózou, šokem nebo poškozením endotelu. Mezi typické iniciátory DIC patří závažná infekční onemocnění (meningokoková, stafylokoková, streptokoková sepse a další infekce), tkáňová poškození (polytrauma, crush syndrom, šok, asfyxie), malignity (akutní promyelocytární leukémie), mikroangiopatické poruchy (Kasabachův – Merritové syndrom, trombotická trombocytopenická purpura) a jedy hadí či hmyzí [76, 77].

## **Získané inhibitory koagulace**

Mezi získané inhibitory koagulace patří protilátky, které reagují s koagulačními faktory nebo komponenty používanými ve screeningových koagulačních testech (fosfolipidy).

### **Získané inhibitory koagulačních faktorů**

Získaný inhibitor koagulačních faktorů je vzácná, potencionálně velmi závažná krvácivá porucha. Vzniká tvorbou autoprotilátek proti plazmatickým koagulačním proteinům, nejčastěji FVIII a následným deficitem faktoru s krvácivou diatézou. Získaný inhibitor bývá asociován s některými autoimunitními onemocněními (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, nespecifické střevní záněty atd.), solidními i hematologickými malignitami, některými infekcemi (virová hepatitida B, C) nebo s graviditou. Protilátky mohou také vzniknout jako idiosynkratická reakce na léky. Kolem 50% případů je idiopatických [78]. Odhadovaná incidence je 0,2 – 1,48 na 1,000,000 obyvatel a rok. U dětí je získaný inhibitor koagulačních faktorů velmi vzácný, bylo publikováno cca 42 případů ve světě, z toho 6 případů vzniklo transplacentárním přenosem protilátek od postižených matek [79].

### **Antifosfolipidové protilátky (APA)**

Oproti tomu APA jsou u dětí časté. Jsou to protilátky proti plazmatickým proteinům navázaným na negativně nabitý fosfolipidový povrch [80]. Protože se fosfolipidy používají v koagulačních testech, prodlužují tyto protilátky dané koagulační testy (nejčastěji aPTT), a tím napodobují laboratorní obraz krvácivé poruchy. Tento jev se nazývá lupus anticoagulans. APA se vyskytují mimo jiné u zdravé populace (až u 5%) a nebývají provázeny klinickými příznaky [81]. Vysoká incidence transientních protilátek byla zjištěna právě u dětí v průběhu akutních virových nebo bakteriálních infekcí [82]. Tranzientní APA u dětí bývají také zjišťovány při předoperačním vyšetření koagulace a projevují se prodloužením základních koagulačních testů, především aPTT, bez krvácivé diatézy [83].

Perzistující APA se vyskytují především sekundárně u různých onemocnění (autoimunitní onemocnění, malignity), zejména mohou doprovázet systémový lupus erythematosus. Perzistující APA mají in vivo převážně trombofilní vliv. Možnými mechanismy vzniku trombofilie jsou přímá aktivace koagulace, rezistence na antikoagulační faktory a interference s endotelovými a imunokompetentními buňkami a trombocyty [80, 84, 85]. Ačkoli perzistující APA jsou asociovány především se vznikem trombóz (arteriálních i venózních), byly popsány vzácně i krvácivé stavy. Krvácení může být u APA způsobeno trombocytopenií (jako manifestace lupusu nebo antifosfolipidového syndromu) nebo přítomností protilátek proti protrombinu [86, 87, 88]. APA vznikají také samostatně (primárně) jako tzv.

antifosfolipidový syndrom, který se projevuje rekurentními arteriálními a/nebo venózními trombózami nebo poruchami v souvislosti s graviditou (spontánní potraty, předčasné porody v souvislosti s preeklamsií nebo těžkou insuficiencí placenty) [89]. Mezi nejčastější typy APA patří protilátky proti kardiolipinu, beta2-glykoproteinu 1, fosfatidylserinu.

#### **1.4.2.4. Poruchy hemostázy vyvolané léky**

V literatuře bylo popsáno mnoho případů alterace hemostázy způsobené léky či potravinami, avšak klinický dopad je u většiny z nich nejasný. V této kapitole se zaměříme na vztah perioperačního managementu k poruchám hemostázy vyvolaným léky. Perioperační postup u dětí není jasně doporučen a nezbyvá tedy, než vycházet ze zásad platných pro dospělé. Kromě léků záměrně ovlivňujících hemostázu (antiagregancia, antikoagulancia) jsou to léky, u kterých je porucha hemostázy vedlejším účinkem.

#### **Léky záměrně ovlivňující hemostázu**

##### **Antiagregancia**

Kyselina acetylsalicylová inhibuje enzym cyklooxygenázu-1 (COX-1), zodpovědný za tvorbu tromboxanu, který způsobuje vazokonstrikci a zvyšuje agregaci. Inhibice je ireverzibilní, tedy přetrvává po dobu života destičky 7 - 10 dní. Vzhledem k probíhající produkci nových plně funkčních destiček, dochází již po 3 - 5 dnech k normalizaci hemostázy [90, 91, 92]. U pacientů užívajících aspirin je statisticky významně vyšší riziko krvácení [93]. U malých dermatologických a zubních operací nemusí být léčba kyselinou acetylsalicylovou přerušena. U ostatních operací se vždy musí individuálně porovnat riziko krvácení a trombózy. Pokud je léčba přerušena, obvykle se ukončuje 7 dní před operací a navrácí se zpět za 24 hodin po výkonu a po dosažení hemostázy operační rány [94]. Vzhledem k riziku Reyova syndromu se užívání kyseliny acetylsalicylové nedoporučuje do 15 let věku a u dětí je tedy používání tohoto léku velmi vzácné. Ostatní antiagregancia (dipyridamol, clopidogrel, ticlopidin, abciximab) se v dětském věku používají velmi vzácně, a to z kardiologické nebo neurologické indikace.

##### **Antikoagulancia**

V pediatrii se v ambulantní péči používají z antikoagulancií především warfarin a nízkomolekulární heparin (LMWH) [95, 96]. Příprava pacientů na dlouhodobé antikoagulační léčbě je plánována podle dvou hlavních faktorů. Je posuzován jednak typ operace a riziko krvácivých komplikací v souvislosti s ní. Druhým faktorem je charakter základního onemocnění a z toho vyplývající riziko rekurence tromboembolismu. V případě warfarinu vznikají tři situace. Při nízkém riziku krvácení (zubní extrakce, endoskopické vyšetření

gastrointestinálního traktu, malé dermatologické výkony) je antikoagulační léčba ponechána. Při nízkém riziku tromboembolismu a vysokém riziku krvácení je léčba perioperačně přerušena. V ostatních případech u pacientů s vysokým rizikem rekurence tromboembolismu je přerušena léčba warfarinem a perioperační období překlenuto LMWH v profylaktické nebo terapeutické dávce [94, 97]. Je-li léčba warfarinem přerušena, poslední dávka se podává 5 - 7 dní před intervenčním výkonem. Zpět se nasazuje za 12 - 24 hodin po operaci, v případě, že je dosažena adekvátní hemostáza operační rány. Při překlenutí výkonu LMWH se doporučuje podat poslední dávka LMWH 24 hodin před operací a to v poloviční dávce oproti denní dávce. Zpět se nasazuje LMWH u malých operací za 24 hodin a při dosažení hemostázy. U velkých operací se pokračuje v podávání LMWH později, po dosažení hemostázy a po zvážení rizika krvácení a tromboembolismu [94].

### **Léky alterující hemostázu jako vedlejší účinek**

Mnoho léků alteruje funkci destiček in vitro, ovšem klinický dopad na zvýšenou krvácivou tendenci nebyl u většiny z nich dobře definován [98].

Mezi často podávané léky u dětí, které blokují COX-1 stejně jako kyselina acetylsalicylová, patří NSAID ibuprofen. Tento lék inhibuje destičky reverzibilně, jen pokud je přítomný v cirkulaci. Funkce trombocytů se plně normalizuje do 24 hodin od poslední dávky [99]. Užívání ibuprofenu však podle publikovaných prací nezvyšuje riziko krvácivých komplikací [100, 101, 93]. COX-2 specifické inhibitory neblokují syntézu tromboxanu, nemají tedy protideštičkový efekt, naopak stimulují sekreci tromboxanu a mají tedy spíše protrombotický vliv [102]. Snížení agregace trombocytů a prodloužení času krvácivosti po beta-laktamových antibiotikách bylo opakovaně popsáno. U dospělých k tomu dochází především ve vysokých dávkách (penicilin G 24 MIU/den, ampicilin 300 mg/kg/den) [103], u novorozenců již při dávkách 100-200 mg/kg/den [104]. Klinicky manifestovaná krvácení v souvislosti s léčbou betalaktamovými antibiotiky jsou popisována zcela ojediněle [105, 106] a jejich vznik je přičítán spíše hypoprotrombinémii či deficitu vitamínu K eradikací ze střeva. Tento vztah není zcela jasný, neboť u většiny pacientů byly další významné rizikové faktory pro vznik krvácivé diatézy (malnutrice, hepatální a renální dysfunkce a další) [106]. Funkci destiček in vitro ovlivňují také betablokátory [107], nitráty [108], blokátory kalciového kanálu [109]. Signifikantní klinický účinek in vivo však nebyl prokázán [108, 110, 111]. Antidepresiva typu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) významně zvyšují riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu u starších pacientů, a to několika mechanismy [112]. Kromě blokování vychytávání serotoninu v trombocytech také zvyšují sekreci žaludeční kyseliny [113]. Výskyt krvácivých komplikací chirurgických výkonů



asociovaný s SSRI již není tak jednoznačný. Bylo prokázáno, že pacienti užívající SSRI mají větší krevní ztráty při ortopedických operacích (totální náhrada kyčelního kloubu), ovšem klinický dopad je malý, neboť není zvýšena spotřeba transfuzí [114]. Také u stomatochirurgických operací je riziko krvácivých komplikací u pacientů užívajících SSRI velmi nízké [115]. Dalším z léků, který je spojován s krvácivou diatézou je valproát. V souvislosti s užíváním valproátu byly popsány četné laboratorní odchylky, včetně trombocytopenie, získané VWCH, snížení koncentrace fibrinogenu, snížené aktivity FXIII, FVIIa snížení antitrombinu III [116, 117, 118]. Výskyt těchto poruch je odhadován na cca 4% [119]. Podle některých studií se doporučuje u pacientů užívajících valproát vyšetřovat před operací počet a funkci trombocytů a koagulační testy [117, 119]. Tyto poruchy ovšem bývají jen vzácně symptomatické, bylo publikováno jen několik případů perioperačních krvácivých komplikací [110, 121]. To může souviset s poznatkem, že globální testy (trombin generační čas) mají tito pacienti bez zásadních odchylek (kromě známek snížení fibrinogenu) [122] a hemostáza je tedy většinou v celém komplexu vyvážená.

V tabulce č. 4 jsou shrnuty léky nejčastěji publikované v souvislosti s poruchou hemostázy.

#### **Tab. č. 4**

##### **Léky alterující hemostázu jako vedlejší účinek**

---

COX-1 inhibitory

ibuprofen, indometacin, diclofenac

Betalaktamová antibiotika

penicilin, ampicilin, cefoperazon

Betablokátory

Nitráty

Blokátory kalciového kanálu

SSRI

Valproát

Dextran

Ethanol

---

Kromě léků alterují destičkové funkce in vitro i některé doplňky stravy, a to samostatně nebo v kombinaci s protideštičkově působícími léky. Klinický efekt je však nejasný, byly publikovány pouze ojedinělé případy asociace krvácení s užíváním těchto přípravků, především s přípravky obsahujícími extrakt z ginkgo biloba [123, 124]. Počet kontrolovaných klinických studií je nedostatečný k potvrzení signifikantního účinku na hemostázu [125, 126].

**Tab. č. 5**

**Extraktů rostlin v doplňcích stravy potenciálně alterující destičkové funkce**

---

Ginkgo biloba

Česnek

Zázvor

Ženšen

Kurkuma

Vrba

Borůvka

---

**Shrnutí vlivu získaných krvácivých stavů na krvácivé operační komplikace**

Spektrum získaných krvácivých stavů je velmi široké, avšak jejich incidence je v dětském věku nízká. Z výše uvedeného přehledu vyplývá, že 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 banálních akutním infektu. Jak zmíněno výše, 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. 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.

## **1.5. Vyšetření hemostázy**

K vyšetření hemostázy se používají testy zaměřené na primární hemostázu (vyšetření krvácivosti, platelet function analyser - PFA 100), sekundární hemostázu – koagulaci (aPTT, PT, vyšetření jednotlivých koagulačních faktorů) a globální testy (měření generace trombinu, trombelastografie). V následujícím textu jsou ve zkratce popsána vyšetření vztahující se k tématu práce.

### **1.5.1. Vyšetření primární hemostázy**

#### **Vyšetření doby krvácení**

Při tomto in vivo testu se zjišťuje doba, za kterou dojde po standardním vpichu k zástavě krvácení. Test doby krvácení je možno měřit několika metodami - Duke, Soulier, Ivy, u kterých je specifikována technika vpichu nebo řezu. Citlivější metody používají standardních komerčně vyráběných nožičků (Simpla) a standardního tlaku, vytvořeného při zatažení paže tonometrem. Čas doby krvácení závisí na funkci cévní stěny, počtu a funkční kapacitě trombocytů. V našich podmínkách se nejčastěji provádí vyšetření krvácivosti dle Dukea. Na očištěném ušním lalůčku se provede standardní vpich sterilní jehlou, filtračním papírem se odsávají kapky krve a měří se čas do zástavy krvácení. Je to orientační test na primární hemostázu s omezeným významem pro obtížnou standardizaci [127]. Kromě poruch primární hemostázy (poruchy cévní stěny, trombocytopenie, trombocytopatie, VWCH) je prodloužený u afibrinogémie. Má nižší senzitivitu než PFA-100 při podobné specifitě, proto je v poslední době stále méně užívaný [128, 129].

#### **PFA 100**

PFA 100 je in vitro test, který kvantitativně měří primární hemostázu zahrnující adhezi, degranulaci destiček a tvorbu hemostatické zátky. Plná citrátová venózní krev je nasávána kapilárou k otvoru v kolagenem pokryté membráně, která obsahuje adenosin difosfát (ADP) nebo epinefrin. Sleduje se doba do vytvoření destičkového trombu, který postupně vyplňuje otvor v membráně (closure time). Test se používá k diagnostice trombocytopatií a VWCH a ke sledování účinnosti antiagregační léčby [127].

#### **Agregace trombocytů**

Tato metoda se používá ke zhodnocení destičkových funkcí. Stanovuje agregaci destiček v citrátové plazmě bohaté na destičky nebo plné citrátové krvi samovolně či po indukci aktivátory agregace (ADP, kyselina arachidonová, adrenalin, ristocetin, kolagen, trombin). Agregace je měřena fotometricky (na základě změny průchodnosti světla) nebo impedančně

(na základě změn vodivosti). Výsledkem je agregační křivka, zaznamenávající rychlost agregace. Metoda je velmi citlivá na preanalytické vlivy. Metodika zatím není celosvětově standardizována a postupy v jednotlivých laboratořích se významně liší [130].

### **Testy diagnostiky VWCH**

Diagnostika VWCH zahrnuje specifické testy a diskriminační testy k rozlišení typu VWCH [127]. Mezi specifické testy patří vyšetření funkční aktivity VWF:RCo (aktivita ristocetinového kofaktoru). Test je měřen také na agregometru. K suspenzi zdravých a promytých krevních destiček a ristocetinu v agregační kyvetě je přidávána ředěná bezdestičková plazma pacienta (zdroj VWF) a registruje se agregační křivka. Vyšetření koncentrace antigenu VWF se provádí imunologickými metodami - enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) a další. Mezi diskriminační testy patří vyšetření agregace po různých koncentracích ristocetinu (RIPA) k odlišení podtypu 2B, dále vazebná kapacita VWF pro FVIII k diagnostice podtypu 2N. Důležitým diskriminačním testem je multimerní analýza VWF elektroforézou na agarózovém gelu s následnou specifickou detekcí. Multimerová analýza umožňuje rozlišení především podtypu 2A a 2M .

#### **1.5.2. Vyšetření sekundární hemostázy (systém plazmatických koagulačních faktorů)**

**aPTT** (aktivovaný parciální tromboplastinový čas):

Princip testu spočívá v měření času vytvoření primární fibrinové sraženiny citrátové plazmy in vitro. Vyšetřovaná plazma se inkubuje s kontaktním aktivátorem (kaolin, celit, kys. ellagová) a fosfolipidem (také nazývaným parciální tromboplastin, neboť je bez tkáňového faktoru). Sleduje se koagulační čas po přidavku kalcia. Ke koagulaci v tomto testu dochází při vytvoření cca 5% celkového trombinu. Test je prodloužen při nedostatku FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FV a FII, prekalkreinu, vysokomolekulárního kininogenu (HMWK) a výrazném nedostatku fibrinogenu. APTT je také zvýšený při přítomnosti inhibitorů faktorů, včetně lupus anticoagulans (LA), při DIC, používá se k monitorování antikoagulační léčby nefrakcionovaným heparinem. Dle použitých komponent a jejich koncentrace mají testy různou citlivost na deficity faktorů, heparin a přítomnost inhibitorů. Citlivost na mírné deficity faktorů se taktéž liší s různými reagensy. Velká variabilita je především u FIX, u mírných deficitů (aktivita faktoru 15-20%) může být zcela normální hodnota aPTT [131, 132]. Podobně u mírného deficitu FXI nemusí být s některými reagensy aPTT prodloužen [133]. APTT je stejně jako PT významně ovlivnitelný nesprávným preanalytickým postupem včetně nesprávného poměru krve a reagens, chybného postupu odběru vzorku a opožděného transportu do laboratoře. K odlišení deficitu faktoru a přítomnosti inhibitoru při prodloužení aPTT se používají směsné testy s normální plazmou v poměru 1:1. Koriguje-li se aPTT čas při

směsném testu, jedná se o deficit faktoru. Nekoriguje-li se prodloužení aPTT, je přítomen inhibitor.

**PT** (protrombinový čas, tromboplastinový čas podle Quicka):

Při tomto testu se měří čas potřebný ke koagulaci citrátové plazmy po přidání tkáňového tromboplastinu a kalcia. Používá se hodnota poměru času pacientovy plazmy a času kontrolní plazmy. Test je prodloužen při deficitu FII, FV, FVII, FX a fibrinogenu, při přítomnosti heparinu (méně citlivý než aPTT), u DIC. Test je prodloužený, pokud je funkční aktivita alespoň jednoho faktoru nižší než 30%, nebo fibrinogen je nižší než 100mg/dL. Tvorba většiny zmíněných faktorů (II, VII, X) je závislá na vitamínu K v játrech, proto při jeho nedostatku nebo jaterním onemocnění je tento test prodloužený. Izolovaný prodloužený PT test svědčí pro deficit FVII. Prodloužení PT může být způsobeno přítomností inhibitoru. PT test se používá k monitorování léčby Warfarinu, látky blokující tvorbu vitamín K – dependentních faktorů. K tomu se používá poměr času pacientovy plazmy a času kontrolní plazmy korigovaného na standardní tromboplastin – international normalized ratio (INR). PT test, stejně jako aPTT test je prováděn na automatizovaném měřicím přístroji.

### **DRVVT (ředěný test s jedem Russelovy zmije)**

DRVVT je test závislý na fosfolipidech a je tedy velmi senzitivní na LA. V tomto testu je použit jed Russelovy zmije, který přímo aktivuje FX za přítomnosti kalcia a fosfolipidů. Používá se k detekci LA.

### **Specifické testy na průkaz LA**

LA je identifikován dle Scientific and Standardisation Committee (SSC) ISTH ve 4 krocích. Podmínkou je prodloužení alespoň jednoho testu závislého na fosfolipidech (DRVVT, aPTT senzitivní na LA). Dalším krokem je průkaz inhibitoru (směsný test s normální plazmou). Následuje průkaz fosfolipidové závislosti inhibitoru – tzv. konfirmační test (neutralizací dvouvrstevnými fosfolipidy nebo fosfolipidy hexagonální fáze). Destičkový neutralizační test (PNP) není podle poslední aktualizace doporučení SSC ISTH z roku 2009 ke konfirmaci doporučen [134]. Další podmínkou je vyloučení jiných koagulopatií vyšetřením aktivity příslušných plazmatických faktorů. Je kladen velký důraz na preanalytickou fázi testů a tvorbu vlastních referenčních mezí v jednotlivých laboratořích.

### **1.5.3. Vyšetření jednotlivých složek hemostázy**

Aktivita jednotlivých koagulačních faktorů je nejčastěji měřena koagulační metodou na bázi aPTT testu (FVIII, FIX, FXI, FXII) nebo PT testu (FII, FV, FVII, FX). K vyšetřované plazmě je přidána příslušná faktor deficientní plazma. Koagulační čas po přidání reagentů pro aPTT

nebo PT test odpovídá aktivitě vyšetřovaného faktoru. Dle vzorků faktor deficientní plazmy o známé aktivitě je vytvořena kalibrační křivka. Aktivita testovaného vzorku je porovnána s kalibrační křivkou. D-dimery jsou specifické štěpné produkty fibrinu a svědčí o aktivaci koagulace afibrinolýzy. Vyšetření koncentrace D-dimerů je prováděno imunologickými metodami: latexaglutinace, liquid immuno assay (LIA), ELISA. Zvýšená koncentrace je přítomna nejen při tromboembolismu, ale i po operacích, traumatech, při zánětlivých onemocněních a hepatopatii.

#### **1.5.4. Globální testy hemostázy**

##### **Trombin generační test**

Trombin generační test měří celkovou generaci trombinu ve vzorku citrátové plazmy aktivované tkáňovým faktorem v nízké koncentraci, fosfolipidy a kalciem. Napodobuje fyziologickou souhru prokoagulačních proteinů a inhibitorů a odhaluje jak hypokoagulační, tak hyperkoagulační stavy. Používá se ke sledování pacientů s tromboembolismem nebo vysokým rizikem tromboembolismu či krvácení. Jednou z metod měření je kalibrovaná automatická trombografie, jejím výsledkem je křivka znázorňující časový průběh generace trombinu, tzv. trombinogram.

## 1.6. Přínos předoperačního koagulačního vyšetření

Vzhledem k tomu, že i po zavedení plošného předoperačního vyšetření, krvácivé komplikace přetrvávaly, řada autorů si kladlo otázku, zda koagulační vyšetření je schopné predikovat perioperační nebo postoperační krvácení. Je publikováno mnoho studií [6, 9, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141], ve kterých nebylo prokázáno, že by základní vyšetření koagulace predikovalo závažné krvácení. Výjimkou je studie autorů Kang et al. [142], 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, trombocytopatie). Někteří autoři se tedy zaměřili na to, zda předoperační screening včetně PFA 100 bude vést ke zvýšení senzitivity [143, 144, 145]. Dle těchto studií má PFA 100 přínos u pacientů, kde je pravděpodobná porucha hemostázy dle kliniky, nikoli však v plošném předoperačním screeningu.

Tab. č. 6

### 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 *<br>3,7 **                  | -                            |
| Krischna et al. (metaanalýza TE) | 3384           | -                       | 3,3                             | 8,7 ***                           | -                            |

\* iniciálně patologický test

\*\* opakovaně patologický test

\*\*\* rozdíl není signifikantní

[6, 28, 136, 142, 146]

### **1.7. 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 krváčet?“ [170]. 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 [20] 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 [27, 142].
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 (LA, mírný přechodný deficit FXII, nespecifický inhibitor) [145, 147].
5. Testy nemusí detekovat mírné, ač klinicky významné deficity faktorů především FIX nebo VWCH [28].
6. Některé další klinicky významné poruchy hemostázy tyto základní testy nezachytí – trombocytopenie, deficit FXIII, deficit alfa 2- antiplasminu.



## 1.8. 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 [28, 135]. Autoři upozorňují na faktory snižující spolehlivost anamnézy. Anamnéza nebývá odebrána 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.

## 1.9. Dotazníky na krvácivou diatézu

Dosud publikované dotazníky na krvácivou diatézu lze rozdělit na dva základní druhy:

- a) dotazníky k předoperačnímu zhodnocení hemostázy [139, 148, 149]
- b) dotazníky ke zhodnocení krvácivých symptomů při vyšetření pro suspektní krvácivou chorobu [150, 151, 152].

Dotazníky se používají především u VWCH, u které dle ISTH jsou klinické symptomy součástí diagnostických kritérií (viz kap. 1.4.1.2.). Protože však některé krvácivé symptomy jsou velmi frekventní i ve zdravé populaci, je nutné odlišit tyto triviální symptomy od symptomů patologických. Za účelem předoperačního vyšetření se používají stručné dotazníky o rozsahu jedné strany. Obsaženy jsou otázky na osobní krvácivou diatézu, otázky na krvácivé poruchy a příznaky v rodině a lékovou anamnézu se zaměřením na aspirin. Dotazníky ke zhodnocení krvácivých symptomů při podezření na VWCH nebo trombocytopenie jsou podrobnější a jsou více zaměřené na kvantifikaci příznaků. Např. v dotazníku Pediatric bleeding questionnaire (Hospital for Sick Children, Toronto) je ke každému příznaku přiřazeno několik dotazů na frekvenci, závažnost, dobu nutnou do zastavení krvácení, opatření nutné k zastavení krvácení a další okolnosti. Výhodou tohoto dotazníku je kvantifikace krvácivého skóre, které má za následek vysokou senzitivitu (83%) a specificitu (79%) k záchytu VWCH [153]. V této studii bylo navíc testováno, zda specifické pediatrické symptomy zvýší prediktivní hodnotu dotazníku. Jednalo se o následující symptomy: krvácení z pupečního pahýlu, krvácení po cirkumcizi, kefalhematom, krvácení po venepunkci, konjunktivální krvácení a makroskopickou hematurii. V této práci nebylo prokázáno, že by tyto symptomy zvyšovaly u dětí prediktivní hodnotu dotazníku. Faktorem, který omezuje praktické použití tohoto exaktního dotazníku je rozsah 12 stran. Dalším publikovaným dotazníkem ke zhodnocení krvácivých příznaků při podezření na VWCH je dotazník National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) ze Spojených států amerických, vytvořený dle

principu „evidence based medicine“ [151]. Otázky jsou tvořeny tak, aby vyloučily triviální krvácivé symptomy. Např. „Měl jste někdy spontánní krvácení z nosu, které by trvalo více než 10 minut nebo vyžadovalo lékařské ošetření?“ Výhodou dotazníku je rozsah (pouze jedna stránka), nevýhodou pak komplikovanost otázek. Jistě nelze dotazníky pro VWCH interpolovat do předoperačního vyšetření, nicméně VWCH je zdaleka nejčastější vrozenou krvácivou chorobou a proto mohou být tyto dotazníky velmi užitečné i při tvorbě dotazníku předoperačního. V práci Licameli et al. s velkým souborem pacientů bylo prokázáno, že pacienti s pozitivní anamnézou dle dotazníku a patologickým předoperačním vyšetřením koagulace současně mají větší pravděpodobnost postoperačního krvácení [154].

### **1.10. Přehodnocení předoperačního vyšetření**

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je diskutován nejefektivnější algoritmus předoperačního vyšetření. Odborné společnosti v některých zemích (Velká Británie, Německo, Spojené státy americké) doporučují používat jako metodu screeningu anamnézu krvácivé diatézy ve formě dotazníku [155, 156, 157].

## **2. 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.

### **3. 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 Fakultní nemocnice Hradec Králové (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.

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

##### **Soubor pacientů**

Na dětské klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové (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. 7). Anamnézu získávala doktorandka nebo edukovaná dětská sestra. Na ambulanci dětské kliniky byl proveden odběr krve venepunkcí. Nejdříve byla krev doplněna do 2 zkumavek s tri-draselnou solí kyseliny etylen-diamin-tetraoctové (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 oddělení klinické hematologie (OKH) ke zpracování. Rodiče byli poučeni o nutnosti včasného transportu (do 2 hodin) do laboratoře. V laboratoři OKH byl proveden přímo u pacienta test krvácivosti dle Dukea (viz níže).

**Tab. č. 7**

| <b>Dotazník na sklon ke krvácení</b><br>(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.

### **Přístroje a reagenty:**

Koagulační vyšetření byla provedena na analyzátoru STA-R nebo STA-Compact s následujícími reagenty: aPTT – PTT Automate 10, výrobce Diagnostica Stago, směsný test aPTT – PTT Automate 10, výrobce Diagnostica Stago, Coag Norm, výrobce Diagnostica Stago, aPTT LA – PTT-LA, výrobce Diagnostica Stago, PT – DG-PT, výrobce Grifols, dRVVT – DVV test, výrobce American Diagnostica, D-dimery – STA-LIATEST D-DI, výrobce Diagnostica Stago, PNP – STACLOT LA, FV – STA Deficient V, výrobce Diagnostica Stago, DG-PT, výrobce Grifols, FVII – DG-FVII, DG-PT, výrobce Grifols, FX – STA Deficient X, výrobce Diagnostica Stago, DG-PT, výrobce Grifols, FVIII – DG-FVIII, výrobce Grifols, C.K. Prest 5, výrobce Diagnostica Stago, FIX – DG-FIX, výrobce Grifols, C.K. Prest 5, výrobce Diagnostica Stago, FXI – DG-FXI, výrobce Grifols, C.K. Prest 5, výrobce Diagnostica Stago, FXII – DG-FXII, výrobce Grifols, C.K. Prest 5, výrobce Diagnostica Stago. Funkční vyšetření VWF RiCo bylo provedeno na agregometru Aggram pomocí Ristocetin Cofactor Kitu, výrobce Helena Biosciences. VWF antigen – STA-LIATEST vWF. Krevní obraz byl vyšetřen na analyzátoru Sysmex XE 2100, Sysmex XE 5000 (Wakinohama-kaigandori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan) nebo Beckman Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Inc., Brea, USA). Stanovení krevní skupiny v AB0, RhD systému na povrchu erytrocytů bylo provedeno na imuno hematologickém analyzátoru GALILEO (IMMUCOR Gamma, SRN) s reagenty: immuClone Anti-A IgM, immuClone Anti-B IgN, immuClone Anti-A,B IgM, immuClone Anti-D duo IgM + IgG, immuClone Anti-CDE IgM. Vyšetření krvácivosti provedla laborantka OKH standardním vpichem (2-3 mm hlubokým) sterilním kopíčkem, jehlou nebo lancetou. Byl změřen čas k zástavě krvácení.

**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. [158].

**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 operátora. 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.

**3.2. 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.

**Přístroje a reagentia:**

Ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové byla vyšetření provedena v laboratoři OKH, koagulační testy na automatickém koagulometru STA-R, STA Compact a k vyšetření byla použita reagentia viz Metodika část I. V Dětské fakultní nemocnici v Brně byla část vyšetření provedena v laboratoři Oddělení dětské hematologie FN Brno: aPTT, aPTT actin (aPTT s vysokou senzitivitou na deficit faktorů a nízkou senzitivitou na LA), PT, VWF:RCo, ostatní vyšetření (VWF antigen, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII) v laboratoři OKH FN Brno. PT, aPTT, aPTT actin byly provedeny na koagulačním automatu Amax Destiny Plus s těmito reagentii: PT – TriniClot PT Excel S, výrobce Trinity Biotech, aPTT - TriniClot aPTT HS, výrobce Trinity Biotech, aPTT actin – Actin FS activated PTT Reagent. VWF:RCo – Ristocetin Cofactor Assay Kit, výrobce Helena Biosciences. Vyšetření v laboratoři OKH FN Brno byla provedena na automatickém koagulometru STA-R (Diagnostica Stago) s těmito reagentii: FV – STA Deficient V, výrobce Diagnostica Stago, FX, STA Deficient X, výrobce Diagnostica Stago, FVII - DG-FVII, výrobce Grifols, FVIII – DG-FVIII, výrobce Grifols, FIX – DG-FIX, výrobce Grifols, FXI – DG FXI, výrobce Grifols, FXII – FXII Deficient Plasma (Hyphen BioMed), VWF antigen – STA Liatest vWF, výrobce Diagnostica Stago.

**Statistické zhodnocení:**

Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí programu NCSS 2009.



## 4. Výsledky

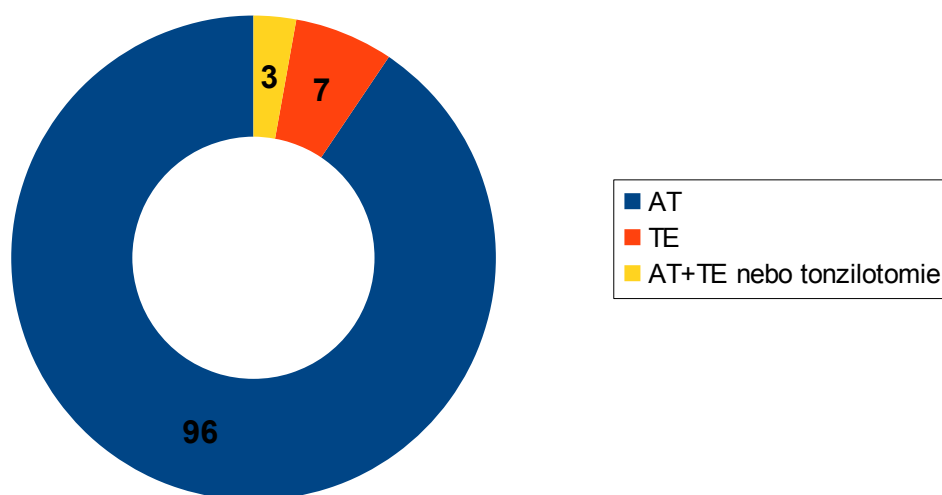
### 4.1. Výsledky - část I.

#### 4.1.1. 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 tonzilotomie). U 18 pacientů byl současně proveden výkon ve středouší, a to paracentéza případně s inzercí gromet. U jednoho pacienta byla dětským chirurgem v rámci jedné anestezie s AT provedena orchidopexe vpravo.

Graf. č. 1

#### Zastoupení operací v souboru



#### Technika operace

AT byla provedena kyretáží v jednom případě bez endoskopické kontroly (s orchidopexí) a v ostatních případech s endoskopickou vizualizací. TE byla provedena u 4 pacientů harmonickým skalpelem, u 2 pacientů bipolární koagulací a v jednom případě pomocí laseru i harmonického skalpelu. K tonzilotomii použil operatér jednou harmonický skalpel a v druhém případě radiofrekvenční ablaci.

#### **4.1.2. 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 prolongované 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.

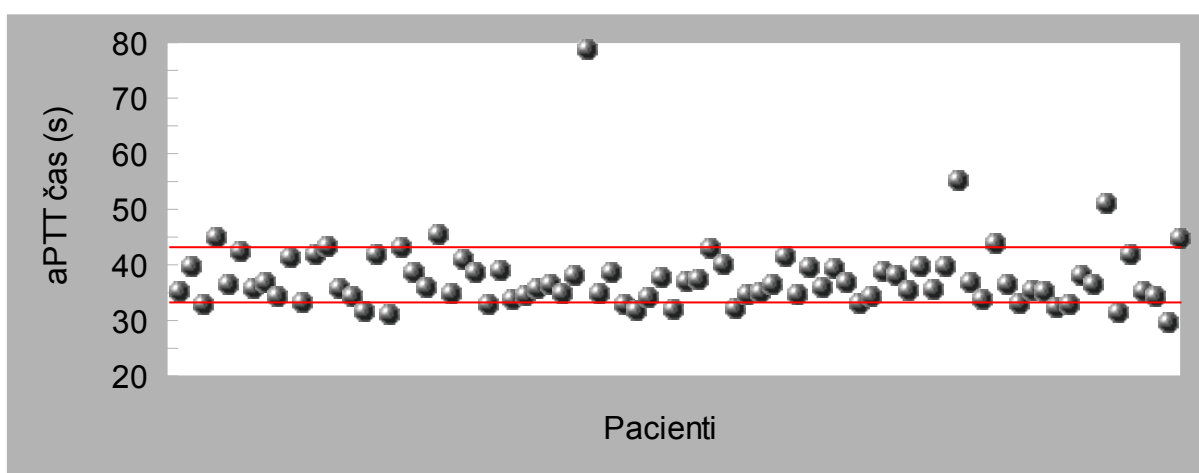
**Farmakologická:** 8 dětí (7,5%) užilo před výkonem lék potencionálně alterující hemostázu: 6 dětí ibuprofen 3-7 dní před výkonem, 2 děti dlouhodobě užívaly valproát. U žádného z těchto dětí nevzniklo závažné krvácení. U dětí užívající valproát byly koagulační testy v normě. U všech dětí užívajících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

### 4.1.3. Hemokoagulační testy

#### aPTT

aPTT nad horní hranicí 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. 2).

Graf č. 2



Referenční hodnoty pro věk 1 - 5 let: 33,6 – 43,8 s [158]

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

Tab. č. 8

#### Deskriptivní statistika – aPTT (s) a aPTT index

|            | Průměr | Medián | Modus | Min. hodnota | Max. hodnota | 2,5 percentil | 97,5 percentil |
|------------|--------|--------|-------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| aPTT (s)   | 37,8   | 36,45  | 35,5  | 29,6         | 78,8         | 31,23         | 48,43          |
| aPTT index | 1,1    | 1,06   | 1,02  | 0,87         | 2,35         | 0,89          | 1,43           |

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. 9**

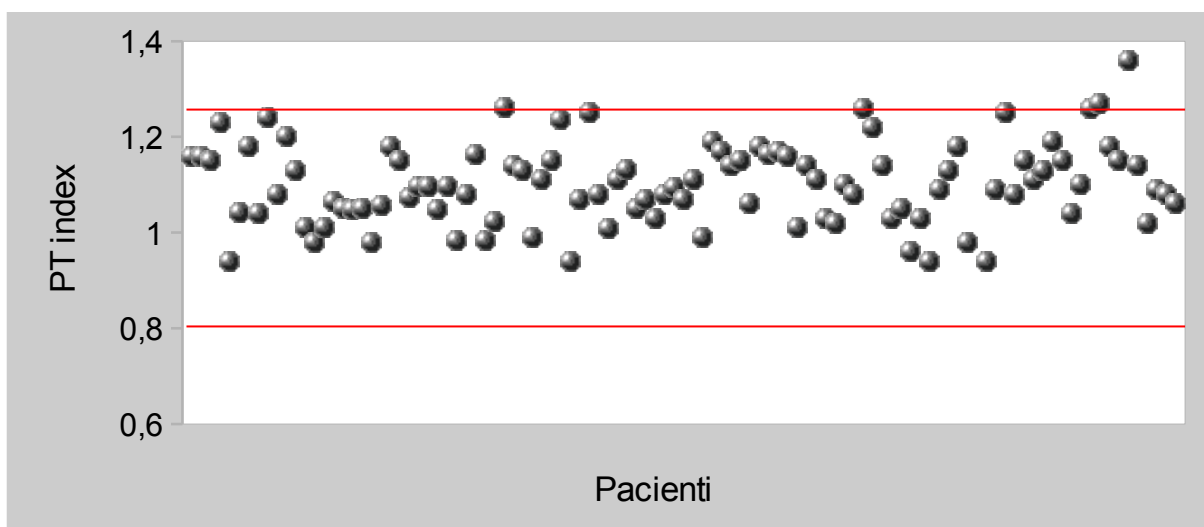
**Pacienti s prodlouženým aPTT**

| 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. 3



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

Tab. č. 10

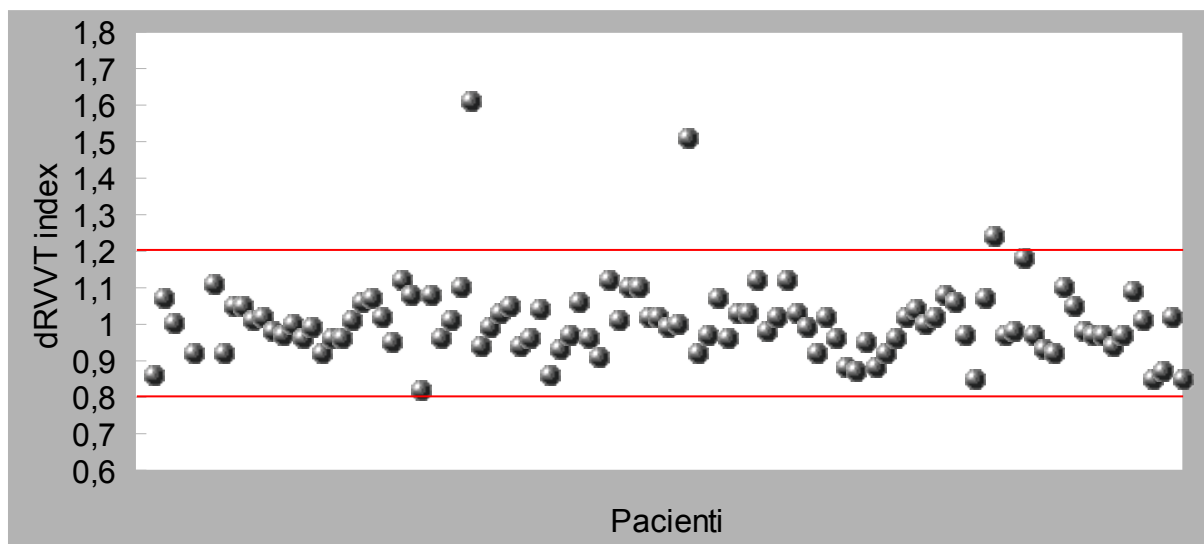
### Deskriptivní statistika - PT index

|          | Průměr | Medián | Modus | Min. hodnota | Max. hodnota | 2,5 percentil | 97,5 percentil |
|----------|--------|--------|-------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| PT index | 1,1    | 1,1    | 1,08  | 0,94         | 1,36         | 0,94          | 1,26           |

## dRVVT

3 pacienti měli prodloužený dRVVT. Současně bylo u těchto 3 pacientů aPTT v normě dle věku.

Graf 4.



Referenční hodnoty pro dRVVT index: 0,8 – 1,2.

Tab.č. 11

### Deskriptivní statistika – dRVVT index

|             | Průměr | Medián | Modus | Min. hodnota | Max. hodnota | 2,5 percentil | 97,5 percentil |
|-------------|--------|--------|-------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| dRVVT index | 1,01   | 1      | 0,96  | 0,82         | 1,61         | 0,85          | 1,21           |

Tab.č. 12

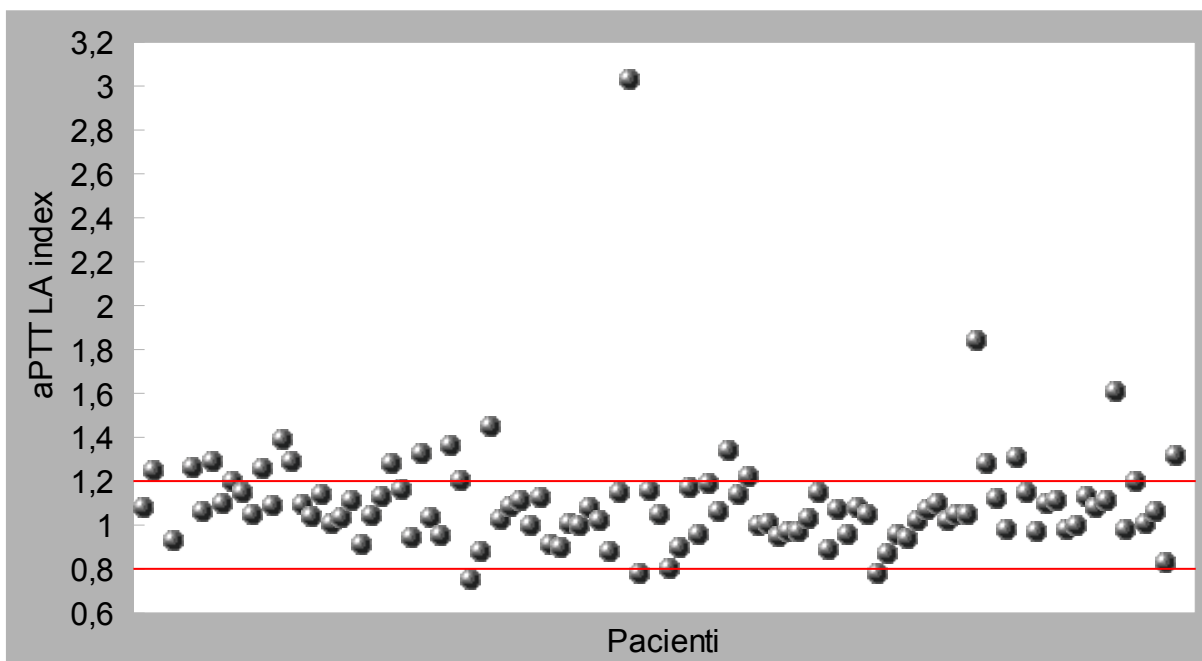
### Výsledky testů citlivých na LA u pacientů s prodlouženým dRVVT

| Číslo pacienta | dRVVT index | aPTT index | aPTT LA index |
|----------------|-------------|------------|---------------|
| 33             | 1,61        | 1,3        | 1,36          |
| 55             | 1,51        | 0,98       | 0,9           |
| 86             | 1,24        | 1,28       | 1,28          |

## aPTT LA

19 pacientů (17,9%) mělo prodloužený aPTT LA dle věku, všichni tito pacienti měli také prodloužený aPTT dle věkově nespecifikovaného referenčního rozmezí.

Graf č. 5.



Referenční hodnoty pro aPTT LA index: 0,8 – 1,2.

Tab. č. 13

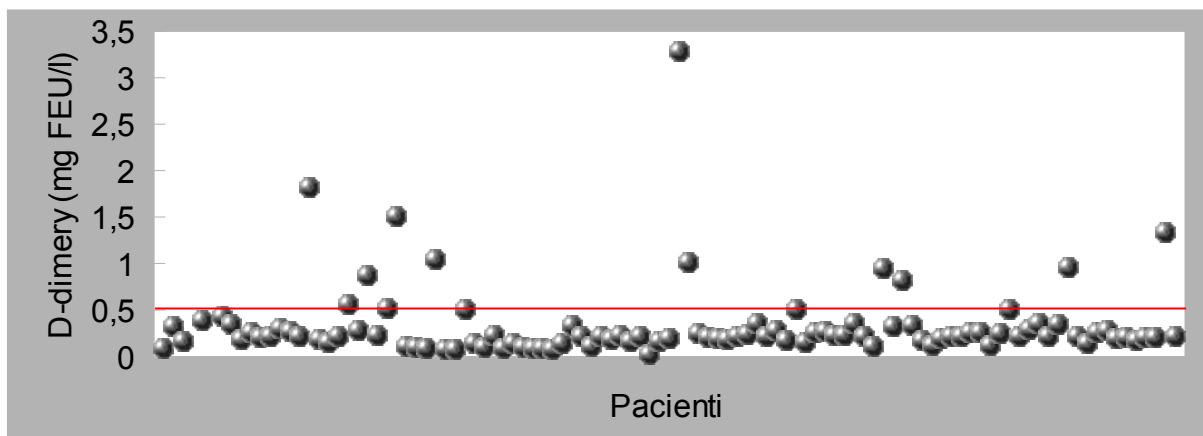
### Deskriptivní statistika – aPTT LA index

|               | Průměr | Medián | Modus | Min. hodnota | Max. hodnota | 2,5 percentil | 97,5 percentil |
|---------------|--------|--------|-------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| aPTT LA index | 1,11   | 1,07   | 1,05  | 0,75         | 3,03         | 0,79          | 1,52           |

## D-dimery

13 dětí (12,3%) mělo zvýšenou hodnotu D-dimerů. Všechny byly bez příznaků trombózy a měly normální hodnotu aPTT dle věku.

Graf č. 6



Referenční hodnoty pro D-dimery: < 0,5mg/l fibrinogen equivalent units (FEU).



#### **4.1.4. Ostatní laboratorní testy**

##### **Krvácivost dle Dukea**

U 1 pacienta byl mírně prodloužený test krvácivosti dle Dukea (6 min), přičemž tento pacient byl anamnesticky bez zvýšené krvácivosti. Vzhledem k negativní anamnéze a mírnému prodloužení nebyl tento pacient dále vyšetřován. Operace u něj proběhla bez komplikací.

##### **Počet trombocytů**

U žádného z dětí nebyl přítomen snížený počet trombocytů. U 2 pacientů (1,9%) byla zastižena mírná trombocytóza (522 resp. 601 x 10<sup>9</sup>), obě děti měly zároveň výrazně prodloužený aPTT při přítomnosti nespecifického inhibitoru (aPTT index 2,35, resp. 1,67).

##### **Krevní skupina**

Nejčastější krevní skupinou v AB0 systému v tomto souboru je skupina A (43%), následuje skupina 0 (30%), skupina B (17%) a skupina AB (9%). Soubor tedy odpovídá naší populaci v zastoupení krevních skupin.

#### **4.1.5. Krvácivé komplikace**

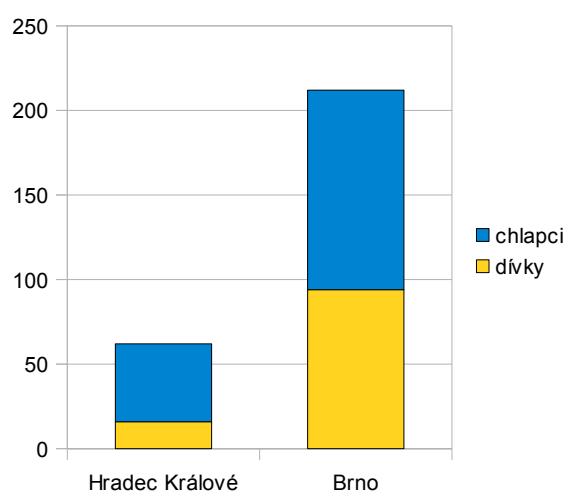
U žádného ze 106 dětí nedošlo bez ohledu na anamnézu a výsledky koagulačního vyšetření k závažnému krvácení během operace nebo po operaci.

## 4.2. Výsledky - část II.

### 4.2.1. Charakteristika souboru

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. Graf č. 7 ukazuje zastoupení pohlaví pacientů v obou pracovištích. Rozdíl mezi počtem chlapců a dívek je signifikantní ( $p=0,00366$ ).

Graf č. 7



#### 4.2.2. Vyšetření v hematologické poradně

142 pacientů z 274 (51,8%) mělo buď normální výsledky koagulačního vyšetření při opakovaném vyšetření (140 pacientů – 51,1%) nebo hematolog zhodnotil 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.

Tab. č. 14

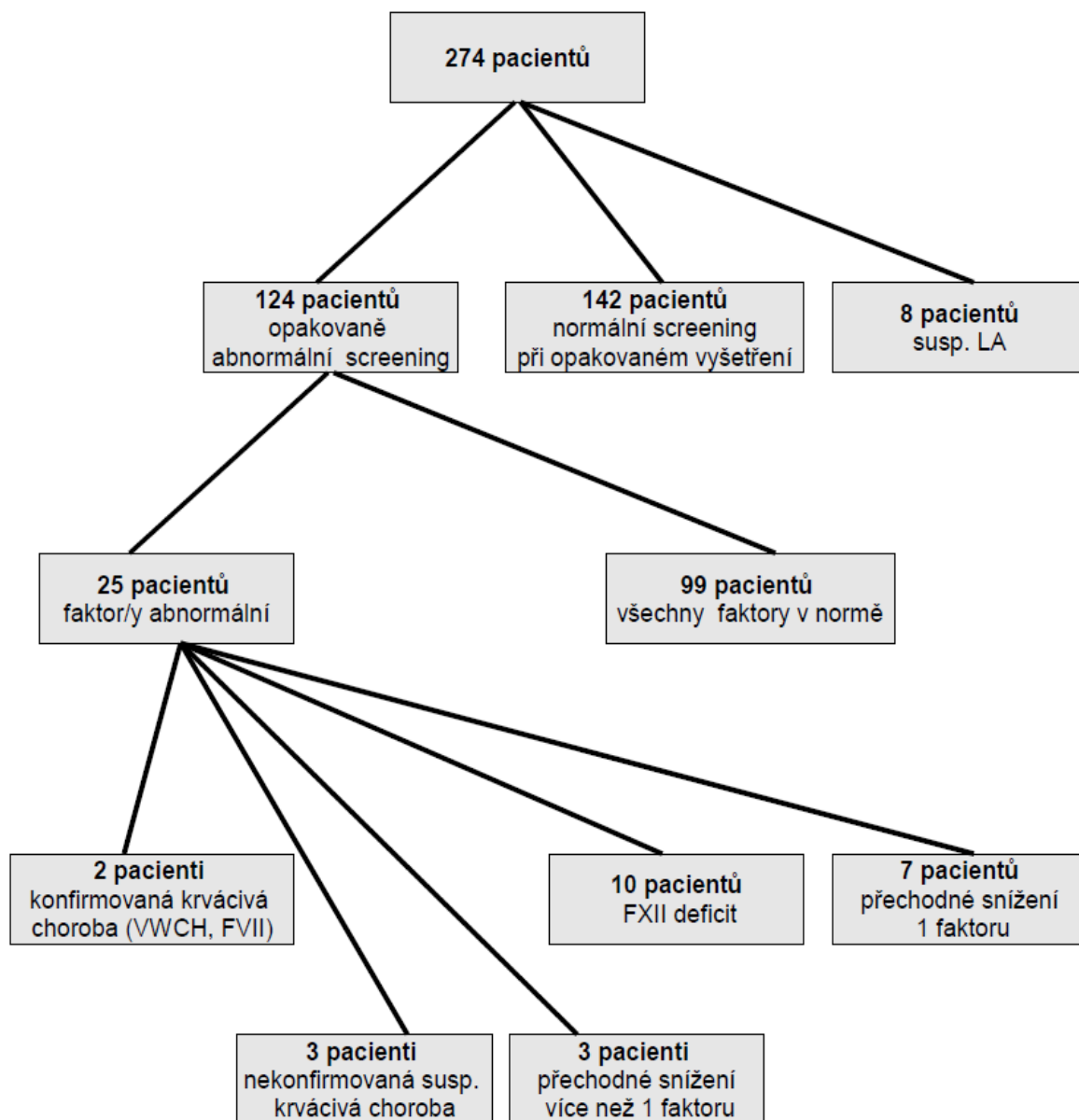
#### Výsledky předoperačního vyšetření dle místa vyšetření

|                       | Hradec Králové (počet pacientů) | Brno (počet pacientů) |
|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| aPTT prodloužený      | 30                              | 83                    |
| PT prodloužený        | 8                               | 5                     |
| aPTT a PT prodloužené | 3                               | 3                     |
| Normální              | 21                              | 121                   |

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



### 4.2.3. Zjištěné krvácivé choroby

Jedna tříletá pacientka (pacientka č. 1 v tab. č. 15) 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 nesplňuje kritéria VWCH dle ISTH.

U jednoho šestnáctiletého pacienta (pacient č. 2 v tab. č. 15) 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. 15  
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/<br>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.

#### **4.2.4. 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. 15) 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.

#### **4.2.5. 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. 15).

#### **4.2.6. 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.

#### **4.2.7. 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.

## **5. Diskuze**

### **5.1. Diskuze - část I.**

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

Nulová incidence závažného krvácení v našem souboru 106 dětí s převažujícími AT 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% [40, 41, 42].

#### **5.1.2. Referenční meze pro děti**

Výsledky potvrdily, že posuzovat koagulační testy a především aPTT, podle běžně používaných věkově nespécifikovaných norem, není vhodné. 33% pacientů mělo dle tohoto referenčního rozmezí prodloužené aPTT, přičemž u žádného z nich nebyla nalezena krvácivá porucha a bez komplikací podstoupili adenotomii nebo tonzilektomii. Vývojem hemostatických parametrů v dětském věku se zabývalo několik studií [158, 159, 160]. V roce 2006 byly publikovány referenční hodnoty autorů Monagle et al. [158]. Tyto referenční hodnoty jsou velmi přínosné, jsou však vytvořené na relativně malých souborech, cca 20 - 70 zdravých dětí v dané věkové skupině. Rozložení hodnot aPTT pacientů v našem souboru (dětí bez poruchy hemostázy) však velmi dobře odpovídá těmto referenčním hodnotám viz graf č. 1. V roce 2008 vydala také Česká hematologická společnost referenční meze koagulačních testů v dětském věku [161]. Tyto dva zdroje referenčních hodnot se významně liší. Např. Monagle et al. uvádí normální rozmezí pro FXII 36 - 135% ve věku 1 - 5 let, kdežto ČHS ve věku 1 - 6 let 65 - 130%. V našem souboru I. měly tedy 3 děti ze 106 dětí (2,8%) sníženou aktivitu dle rozmezí ČHS, ale dle rozmezí Monagle et al. měly všechny vyšetřené děti FXII v normě. Stejně tak u jednoho čtyřletého pacienta byla dle ČHS byla snížená aktivita FVIII 48% (normální rozmezí ČHS 75-150%), nicméně dle Monagle et al. je tato hodnota bezpečně v normálním rozmezí (36-185%). V souboru II. používáme tedy referenční rozmezí pro děti dle Monagle et al.

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

Příčiny prodloužení aPTT a PT odpovídají výsledkům jiných prací [145, 147]. 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 [158] 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.

Důležitou roli ve výsledcích koagulačních testů hraje zánět, 2 pacienti s nejvíce prodlouženým aPTT měli zároveň mírnou reaktivní trombocytózu. Příčinou zvýšení D-dimerů, je též velmi často zánět, bylo by přínosné korelovat hodnotu D-dimerů a aktivitu zánětu, to však nebylo primární intencí studie. Ve snaze minimalizovat preanalytické chyby, jsme centralizovali odběry na ambulanci dětské kliniky a důkladně poučili sestry o nutnosti dodržení správného postupu odběru a včasného transportu vzorků do laboratoře. Přesto nemůžeme zcela vyloučit vliv preanalytických chyb.



## **5.2. Diskuze - část II.**

### **5.2.1. Zastoupení pohlaví**

V našem souboru II. byla statisticky významná predominance chlapců, podobné zjištění publikoval Kitszel [145]. Také v této práci převažovali chlapci (63%) v souboru dětí vyšetřovaných pro abnormální předoperační koagulační vyšetření, podobně v našem souboru bylo zastoupeno 59% chlapců. Toto zjištění odpovídá vyššímu počtu prováděných AT, sdružených operací (AT+TE) i TE v dětském věku u chlapců pozorované v epidemiologických studiích v jiných evropských zemích [162, 163].

### **5.2.2. 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 [28, 142]. Můžeme spekulovat, zda důvodem pro tento fakt je pravděpodobně vysoká incidence přechodných nespecifických inhibitorů či LA v této dětské populaci s častými infekcemi [82]. 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 soulase s výsledky podobných prací [145, 147]. 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 [164]. U 10 z 12 pacientů kromě deficitů FXII byl zjištěný 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.

### **5.2.3. 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.

#### **5.2.4. Klinický význam konfirmovaných 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 konfirmované 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 [165]. 3 pacienti s možnou VWCH podstoupili operaci s prohemostatickou a antifibrinolytickou profylaxí. Fakt, že u těchto pacientů nebylo zapotřebí specifické léčby, svědčí pro mírný fenotyp případné VWCH. Všech 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) [41, 42]. 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.

#### **5.2.5. Socioekonomický náhled**

Za úvahu stojí také ekonomické hledisko. Za základní vyšetření koagulace (aPTT, PT a KO) je pojišťovně účtováno 207 bodů (cca 188 Kč pro rok 2010). Do nákladů na rutinní screening je však nutno započítat i náklady na kontrolní vyšetření při abnormalitě vstupního vyšetření. Rovněž také specializované hematologické vyšetření k vyloučení deficitů faktorů při patologickém aPTT (FVIII, VWF RCo, FIX, FXI, FXII) 3023 bodů za cca 2751 Kč resp. patologickém PT – 576 bodů cca 524 Kč za vyšetření FVII. Při snížení určitého faktoru jsou nutné další kontroly v hematologické poradně, dle našich výsledků je v naprosté většině případů nakonec signifikantní krvácivá choroba vyloučena. Američtí autoři Cooper et al. srovnávali kost-efektivitu 3 předoperačních algoritmů: plošný screening koagulace, vyšetření koagulace jen u pacientů s pozitivní anamnézou a neprovádění vyšetření koagulace vůbec. Zjistili, že nejvýhodnější algoritmus je nevyšetřování koagulace [166]. Jistě však nelze zcela

interpolovat tyto výsledky do úplně jiného socioekonomického prostředí.

Dalším nezanedbatelným výsledkem plošného předoperačního vyšetření je odkládání operací a zbytečné obavy rodičů při častých falešně pozitivních výsledcích. To vše za cenu minimální šance na změnu perioperačního postupu.

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

V poslední době byla v ČR vedena diskuze na téma nejvhodnějšího předoperačního postupu [167, 168, 169]. Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) připravila doporučený postup vyšetření před AT a TE. 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 [175].

#### **5.2.7. Optimalizace dotazníku**

Dotazník vytvořený za účelem standardizace anamnézy byl vyzkoušen v první části práce. V praxi se ukázaly možnosti zlepšení dotazníku. Například kvantifikace příznaků s jasným doporučením pro praktické lékaře k provedení laboratorních vyšetření v případě pozitivního skóre. Na základě těchto zkušeností byl navržen nový dotazník (tab.č. 16). Další možnosti optimalizace se mohou ukázat při širším použití dotazníku.

#### **5.2.8. Vyšetření při pozitivním skóre dotazníku**

Co se týče standardizované anamnézy, jako prvního síta k předoperační selekci pacientů s vyšším rizikem krvácivé poruchy, panuje v odborných společnostech v zahraničí dle publikovaných národních doporučení z poslední doby poměrně jednoznačná shoda. Diskutabilní je nadále vyšetřovací postup pacientů s pozitivní anamnézou krvácivých příznaků. Dle autorů Koscielny et al. je nejprospěšnějším vyšetřením PFA 100 (kolagen/adrenalin). V jejich práci tento test identifikoval 97,7 % všech krvácivých poruch [144]. Fakt, že PFA 100 je pravděpodobně nejsenzitivnějším testem u pacientů s předpokládanou krvácivou chorobou, odpovídá skutečnosti, že snížení VWF (klinické či subklinické) je zdaleka nejčastější krvácivou poruchou. Nicméně jedním z pohledů na problematiku je předpoklad, že pokud je suspekce na krvácivou poruchu dle dotazníku, měla by být před operací potvrzena či zcela vyloučena. Tomu exaktně odpovídá i německé doporučení, při pozitivní anamnéze vyšetřovat kromě PT, aPTT a počtu trombocytů také

fibrinogen, FVIII, VWF (VWF:RCo a VWFAg), PFA a event. FXIII [170]. V britském doporučení nejsou striktně doporučeny jednotlivé testy, nýbrž mají být indikovány podle klinického nálezu a anamnestických údajů [155].

V ČR je doporučeno vyšetření KO, aPTT a PT. Ke zvážení je rozšíření tohoto základního panelu o PFA 100 či VWF:RCo. Podmínkou je však analýza dostupnosti těchto vyšetření. Druhou možností je vyšetření PFA 100 a VWF:RCo jen u pacientů, u kterých došlo ke krvácivé komplikaci operace (viz kap. 5.2.10.).

### **5.2.9. Postup při závažném krvácení**

Přehodnocení předoperačního postupu má za cíl zvýšit efektivitu předoperačního screeningu k zachytu krvácivých chorob. Ovšem vzhledem k velkému podílu lokálních příčin na krvácivých komplikacích nelze očekávat snížení výskytu těchto komplikací. Naprostou většinu krvácivých komplikací nelze předpovědět a nejsou tedy předoperačním postupem preventabilní [171]. Důležitý je proto především adekvátní postup při vzniku závažného krvácení. V tomto ohledu by bylo velmi přínosné vytvoření doporučeného postupu k efektivnímu zvládnutí závažného krvácení. Takovýto postup by měl zahrnovat jak anesteziologická, tak chirurgická a hematologická opatření. Z našich výsledků je zřejmý význam nespecifických hemostyptik a antifibrinolytik, která jsou profylakticky ordinována u širokého spektra suspektních krvácivých poruch. Významnou roli může mít i dobrá informovanost rodičů a pacientů, ohledně režimových opatření po operaci a o postupu v případě vzniku krvácení. Neboť dle rakouských autorů Sarny et al. právě pacienti, u kterých došlo k postoperačnímu krvácení, byť malému, mají pětkrát vyšší riziko vzniku krvácení vyžadujícího chirurgickou léčbu [172]. Nutnost dobré informovanosti rodičů získává stále více na významu, především díky trendu nárůstu počtu ambulantních operací.

### **5.2.10. Diagnostika po závažném krvácení**

Jak již bylo výše uvedeno, porucha koagulace jako příčina krvácení po tonzilektomii je velmi vzácná. Většinou je při postoperačním krvácení zjevná lokální příčina – unilaterální cévní krvácení. Zvláštní situací je postoperační krvácení, kde lokální příčina není patrná a krvácení je bilaterální (v případě TE) z celého povrchu rány s nutností lokální léčby v celkové anestezii. Vyšetřovací postup pacientů, u kterých došlo k postoperačnímu krvácení, není zcela jednoznačný a prací zabývajících se tímto tématem je málo. Autoři Windfuhr et al. považují za opodstatněné vyšetřovat hemostázu jen u pacientů s masivním bilaterálním krvácením, které neodpovídá na chirurgickou léčbu. Přičemž současně nemůže být toto krvácení přisouzeno chirurgické technice či antikoagulační léčbě [25].

Oproti tomu autoři Sun et al. doporučují vyšetřování hemostázy u všech pacientů, kteří navštíví pohotovost pro krvácení po TE [26]. Jako nejprospěšnější vyšetření se v jejich práci ukázalo aPTT a PFA. Tato vyšetření pomohla odhalit poruchu koagulace u 4% pacientů s krvácením po TE. Oproti tomu Kontorini a Schwab konstatují, že v jejich souboru pacientů se závažným rekurentním krvácením po TE, mělo rozšířené vyšetření koagulace velmi malý terapeutický význam [173].

#### **5.2.11. Limitace studie**

V druhé části této studie byla anamnéza krvácivých příznaků a chorob dotazována a hodnocena individuálně ošetřujícím dětským hematologem a nelze tedy zajistit standardizaci anamnézy. K validnímu zhodnocení přínosu anamnézy by bylo vhodné provést prospektivní studii s definovaným dotazníkem.

V celé práci jsem sledovala výskyt pouze závažného krvácení. Může být namítnuto, že tím došlo k podhodnocení výskytu krvácení. Nicméně drobné krvácení po operaci se spontánní rezolucí (krví zbarvené sputum, koagulum v ráně bez pokračujícího krvácení po odstranění) lze považovat při daných specifikách AT a TE (viz kap. 1.1.3.) za přiměřené pooperačnímu stavu. Opravdovým medicínským problémem je krvácení vyžadující terapeutický zásah. Přičemž jistě nelze podceňovat význam drobného krvácení u konkrétního pacienta, ale na místě je adekvátní poučení rodičů o dodržování pooperačního režimu a zvýšené observace. Jistě přínosná při hodnocení budoucích prospektivních prací bude pak recentně prezentovaná klasifikace krvácení po TE [174].

**Tab. č. 16****Dotazník na sklon ke krvácení (vyplňuje lékař s rodičem dítěte)**

| <b>Rodina:</b>  |     |    |
|---|-----|----|
| 1. Je známa krvácivá porucha u: rodičů nebo 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, krvácení z nosu s nutností lékařského ošetření nebo podání transfuze nebo více než 4x ročně)? | ANO | NE |
| <b>Dítě:</b>  |     |    |
| 4. Tvoří se někdy velké nebo plastické modřiny u dítěte?  | ANO | NE |
| 5. Samovolné krvácení z nosu více než 4x ročně?   | ANO | 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 nebo při operaci či úrazu?  | ANO | NE |
| <b>Léky:</b>  |     |    |
| 7. Užívá dítě léky proti srážení krve, na epilepsii nebo acylpyrin?   | ANO | NE |

**Je-li na všechny otázky odpověď NE:** další vyšetření není indikováno.

**Je-li na některou otázku 1.- 6. odpovězeno ANO:** je indikováno základní vyšetření hemostázy.

V případě známé krvácivé choroby v rodině je indikováno vyšetření dětským hematologem.

**Je-li na otázku 7. odpovězeno ANO:**

Pokud dítě užívá Warfarin, Anopyrin, Clexane, Fraxiparin je vhodná konzultace s příslušnými specialisty, kteří léčbu indikovali.

Užívá-li dítě valproát, je vhodné provést základní vyšetření hemostázy. U ostatních antiepileptik není další vyšetření třeba.

Kyselina acetylsalicylová by neměla být podávána 7dní před operací, laboratorní testy nejsou nutné.

**Není-li k dispozici validní anamnéza** (nejsou informace o biologických rodičích, jazyková bariéra): základní vyšetření hemostázy je indikováno.

**Jsou-li při fyzikálním vyšetření abnormální krvácivé projevy nebo známky onemocnění jater, ledvin nebo kostní dřeně:** základní vyšetření hemostázy je indikováno.

**Základní vyšetření hemostázy = aPTT, PT (Quick), KO**

**Indikace základního vyšetření hemostázy: ANO NE**

## 6. 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 [175].** 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, a 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.



## 7. Použitá literatura

1. ROUS, J, SAKAŘ, R. Tonzilektomie a její komplikace. *Otorinolaryngol.* 1997;46(1):25-32.
2. WETMORE, R F. Tonsils et adenoids. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition* [online]. Elsevier inc. 2011. [cit. 2012-1-12]. Dostupné z: <<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/r/books.do?method=display&show=authorized>>
3. JAKUBÍKOVÁ, I. Zápaly hltana. In: Šašinka M, Šagát T, Kovacs L et al. *Pediatrics.* 2. vydání. Herba 2007: s. 1144-1145. ISBN 978-80-89171-49-1.
4. DRAKE, AF, CARR, M M. Tonsillectomy. *Medscape Reference* [online]. Poslední revize 29.11.2011 [cit. 2011-12-12]. Dostupné z: <<http://emedicine.medscape.com/article/872119>>
5. VYHNANKOVÁ, L. Tonsillitis chronica a indikace k tonzilektomii. *Pediatr. pro Praxi.* 2008; 9(6): 361–363.
6. SCHWAAB, M, HANSEN, S, GURR, A, DAZERT, S. Significance of Blood Tests Prior to Adenoidectomy. *Laryngorhinootologie.* 2008 Feb;87(2):100-6.
7. WINDFUHR, JP, CHEN, YS. Hemorrhage following pediatric tonsillectomy before puberty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 May 11;58(3):197-204.
8. WINDFUHR, JP, CHEN, YS. Post-tonsillectomy and -adenoidectomy hemorrhage in nonselected patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003 Jan;112(1):63-70.
9. 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.
10. ŠKOLOUDÍK, L, DUFEK, Z, VOKURKA, J, ČELAKOVSKÝ, P. Krvácení po tonzilektomii. *Otorinolaryng.a Foniat.* 2005; 54 (1): 42-46.

11. 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 Geneeskd.* 2007 Mar 10;151(10):598-601.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. MYSSIOREK, D, ALVI, A. Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996 Sep;37(1):35-43.
17. 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.
18. PRATT, LW, GALLAGHER, RA. Tonsillectomy and adenoidectomy: incidence and mortality, 1968–1972. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1979;87:159-166.
19. RANDALL, DA, HOFFER, ME. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:61-68.
20. WINDFUHR, JP, SCHLOENDORFF, G, BABURI, D, KREMER B. Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008 Dec;265(12):1527-34.

21. SWOBODA, H, WELLESCHIK, B. A severe late tonsillar hemorrhage 2 months postoperatively. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1988 Aug;67(8):431-3.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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. [/pubmed/18620759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620759/)
29. 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.

[/pubmed/16311773](#)

30. 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.

31. 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.

32. LEE, MS, MONTAGUE, ML, HUSSAIN, SS. Post-tonsillectomy hemorrhage: cold versus hot dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;131(6):833-6.

33. 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.

34. TISCH, M, BRUDER, M, MAIER, H. Risk of postoperative hemorrhage in tonsillectomy. A comparison between general anesthesia and local anesthesia. *HNO.* 2002 Mar;50(3):230-2.

35. KENNEDY, KS, STROM, CG. Comparison of postoperative bleeding incidence between general and local anesthesia tonsillectomies. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Jun;102(6):654-7.

36. APUPHAN, T, YILDIRIM, YS, AKSOY, F, BORCIN, O, OZTURAN, O. The effects of desflurane and sevoflurane on the peri- and postoperative bleeding of adenotonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Jun;75(6):790-2.

37. BAUGH, RF, ARCHER, SM, MITCHELL, RB, ROSENFELD, RM, AMIN, R, BURNS, JJ, DARROW, DH, GIORDANO, T, LITMAN, RS, LI, KK, MANNIX, ME, SCHWARTZ, RH, SETZEN, G, WALD, ER, WALL, E, SANDBERG, G, PATEL, MM; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jan;144(1 Suppl):S1-30.

38. 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.
39. 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.
40. 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
41. SMEJKAL, P, MATÝSKOVÁ, M, PENKA, M. Von Willebrand disease. *Vnitr Lek*. 2008 Mar;54(3):257-64.
42. 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.
43. 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).
44. KASPER, CK, LIN, JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia*. 2007 Jan;13(1):90-2.
45. POLLMANN, H, SIEGMUND, B, RICHTER, W. When is severe haemophilia A diagnosed in children and when do they start to bleed? Re-evaluation after 10 years of experience. *Hamostaseologie*. 11/2010; 30(41):112-114.

46. MONTGOMERY, RR, GILL, JC, DI PAOLA, J. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Seventh Edition. Elsevier. 2009: 1489.
47. *Český národní hemofilický program: stav registru* [online]. C2011, [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <<http://cnhp.registry.cz/index.php?pg=registr--stav>>
48. TOUŠOVSKÁ, K. Morbus von Willebrand. In: Starý et al., J. *Trendy soudobé pediatrie. Dětská hematologie*. Galén 2005. 173-188. ISBN 80-7262-327-3.
49. *ISTH-SSC VWF Online Database* [online]. C2007, [cit. 2012-03-15]. Dostupné z: <<http://www.ragtimedesign.com/vwf/mutation/>>
50. SADLER, JE , RODEGHIERO, F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1: on behalf of the ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Apr 3,4,775-777.
51. RAGNI, MV, BONTEMPO, FA, HASSETT, AC. Von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia*. 1999 Sep;5(5):313-7.
52. ZIV, O, RAGNI, MV. Bleeding manifestations in males with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):162-8.
53. GIANSILY-BLAIZOT, M, SCHVED, JF. Potential predictors of bleeding risk in inherited factor VII deficiency. Clinical, biological and molecular criteria. *Thromb Haemost*. 2005 Nov;94(5):901-6.
54. SALOMON, O, STEINBERG, DM, SELIGSHON, U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia*. 2006; 12, 490–493.
55. POSPÍŠILOVÁ, D. Trombocytopenie v dětském věku In: Starý, J et al. *Trendy soudobé pediatrie. Dětská hematologie*. Galén 2005. 117-122.

56. STARÝ, J, SMÍŠEK, P, SPOUSTOVÁ, L, GAJDOŠ, P a Pracovní skupina pro dětskou hematologii ČR. Imunní (idiopatická) trombocytopenická purpura - incidence, diagnostické a léčebné přístupy v České republice. *Čs. Pediat.* 56, 2001, No. 3, p. 111-115.
57. KÜHNE, T, BERCHTOLD, W, MICHAELS, LA, WU, R, DONATO, H, ESPINA, B, TAMARY, H, RODEGHIERO, F, CHITLUR, M, RISCHEWSKI, J, IMBACH, P; Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica.* 2011 Dec;96(12):1831-7.
58. ŠAŠINKA, M. Systémový lupus erythematodes. In: Šašinka M, Šagát T, Kovacs L a kolektiv. *Pediatrics.* Herba 2007. s. 643-652. ISBN 978-80-89171-49-1.
59. ASTER, RH, CURTIS, BR, MC FARLAND, JG, BOUGIE, DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost.* 2009 Jun;7(6):911-8.
60. TAKEMOTO, CM, STREIFF, MB. Heparin-induced thrombocytopenia screening and management in pediatric patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:162-9.
61. BOCCARDO, P, RELUZZI, G, GALBUSERA, M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Oct;30(5):579-89.
62. MALÝ, J, ŠIMKOVIČ, M, PECKA, M. Hemokoagulace a renální insuficience, hemokoagulace a diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lek.* 2008 May;54(5):452-6.
63. ALVAREZ – LARRÁN, A, CERVANTES, F, PEREIRA, A, ARELLANO-RODRIGO, E , PÉREZ-ANDREU, V, HERNÁNDEZ-BOLUDA, JC, AYATS, R, SALVADOR, C, MUNTAÑOLA, A, BELLOSILLO, B, VICENTE, V, HERNÁNDEZ-NIETO, L, BURGALETA, C, XICOY, B, BESSES, C. Observation versus antiplatelet therapy as

primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1205-10

64. MICHIELS, JJ, BERNEMAN, Z, SCHROYENS, W, FINAZZI, G, BUDDE, U, VAN VLIET, HH. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Sep;32(6):589-604.

65. MC NALLY, RJ, ROWLAND, D, ROMAN, E, CARTWRIGHT, RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol*. 1997 Nov;15(4):173-89

66. HASLE, H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):751.

67. POSPÍŠILOVÁ, D, VESELOVSKÁ, J, HORVÁTHOVÁ, M, SOLNÁ, R, KUČEROVÁ, J, ČMEJLOVÁ, J, ČMEJLA, R, BĚLIČKOVÁ, M, PEKOVÁ, S, PETRTÝLOVÁ, K, MIHÁL, V, VOTAVA, T, HAK, J, ZAPLETAL, O, STARÝ, J, DIVOKÝ, V. Esenciální trombocytémie v dětském věku. *Transfúze Hematol. Dnes*. 14, 2008, No. 2, p. 63-70.

68. GIRTOVITIS, FI, NTAIOS, G, PAPADOPOULOS, A, IOANNIDIS, G, MAKRIS, PE. Defective platelet aggregation in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol*. 2007;118(2):117-22.

69. ZEIDMAN, A, SOKOLOVER, N, FRADIN, Z, COHEN, A, REDLICH, O, MITTELMAN, M.

Platelet function and its clinical significance in the myelodysplastic syndromes. *Hematol J*. 2004;5(3):234-8.

70. PASSMORE, SJ, CHESSELLS, JM, KEMPSKI, H, HANN, IM, BROWNBILL, PA,



STILLER, CA. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):758-67.

71. HASLE, H, KERNDROP, G, JACOBSEN, BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia.* 1995 Sep;9(9):1569-72.

72. AMARAPURKAR, PD, AMARAPURKAR, DN. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2011;2011:695470. Epub 2011 Nov 17.

73. TRIPODI, A, MANNUCCI, PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):147-56.

74. LISMAN, T, PORTE, RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010 Aug 12;116(6):878-85.

75. GREENBAUM, LA. Vitamin K Deficiency. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition* [online]. Elsevier inc. 2011. [cit. 2012-1-22]. Dostupné z:  
<<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/r/books.do?method=display&show=authorized>>

76. LEVI, MM, SCHMAIER, AH. Disseminated intravascular coagulation. *Medscape Reference* [online]. Poslední revize 26.10.2011 [cit. 2011-1-22].

Dostupné z: <<http://emedicine.medscape.com/article/199627>>

77. SCOTT, JP, RAFFINI, LJ, MONTGOMERY, RR. Disseminated intravascular coagulation. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition* [online]. Elsevier inc. 2011. [cit. 2012-1-22]. Dostupné z:  
<<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/r/books.do>>

method=display&show=authorized>Nelson Textbook of Pediatrics. 18ed online. Elsevier inc. 2011: chapter 477

78. GRETHLEIN, SA. Acquired Hemophilia. *Medscape Reference* [online]. Poslední revize 11.11.2011 [cit. 2011-1-22]. <http://emedicine.medscape.com/article/211186>

79. FRANCHINI, M, ZAFFANELLO, M, LIPPI, G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):606-11.

80. GIORDANO, P, TESSE, R, LASSANDRO, G, FRACCHIOLLA, D, RANIERI, P, LOTITO, A, DE MATTIA, D, DEL VECCHIO, GC. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus*. 2011 Dec 22:1-6. doi: 10.2450/2011.0069-11.

81. BIGGIOGGERO, M, MERONI, PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A299-304.

82. 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.

83. AGUILAR FRANCO, C, LUCÍA CUESTA, J. Antiphospholipid antibodies in asymptomatic pediatric patients. *An Esp Pediatr*. 2001 May;54(5):444-9.

84. URBANUS, RT, DERKSEN, RH, DE GROOT, PG. Platelets and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2008 Oct;17(10):888-94.

85. DE LAAT, B, MERTENS, K, DE GROOT, PG. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies-from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Apr;4(4):192-9.

86. MIZUMOTO, H, MAIHARA, T, HIEJIMA, E, SHIOTA, M, HATA, A, SETO, S,

ATSUMI, T, KOIKE, T, HATA, D. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2006 Jul;165(7):484-8.

87. ANDERSON, AK, MOHAN, U, LIESNER, R. Transient lupus anticoagulant: an unusual cause of bruising in children. *Emerg Med J*. 2003 Sep;20(5):E6.

88. SCOTT, JP, MONTGOMERY, RR. Acquired inhibitors of coagulation. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, Schor N, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition* [online]. Elsevier inc. 2011. [cit. 2012-1-22]. Dostupné z: <<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/r/books.do?method=display&show=authorized>> Nelson Textbook of Pediatrics. 18ed online. Elsevier inc. 2011: chapter 477

89. HLUŠÍ, A, KRČOVÁ, V. Antifosfolipidový syndrom. *Interní med*. 2003;09:434-436.

90. CAHILL, RA, MC GREAL, GT, CROWE, BH, RYAN, DA, MANNING, BJ, CAHILL, MR, REDMOND, HP. Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy. *J Am Coll Surg*. 2005 Apr;200(4):564-73; quiz A59-61.

91. JÁMBOR, C, VON PAPE, KW, SPANNNAGL, M, DIETRICH, W, GIEBL, A, WEISSER, H. Multiple electrode whole blood aggregometry, PFA-100, and in vivo bleeding time for the point-of-care assessment of aspirin-induced platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesth Analg*. 2011 Jul;113(1):31-9.

92. KONRAD, CJ, SCHUEPFER, GK, GERBER, H, RUKWIED, R, SCHMELZ, M, SCHLEY, M. Duration of effects of aspirin on platelet function in healthy volunteers: an analysis using the PFA-100. *J Clin Anesth*. 2006 Feb;18(1):12-7.

93. KRISHNA, S, HUGHES, LF, LIN, SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(10):1086-9.

94. DOUKETIS, JD, BERGER, PB, DUNN, AS, JAFFER, AK, SPYROPOULOS, AC, BECKER, RC, ANSELL, J. The Perioperative Management of an Antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
95. MONAGLE, P, CHAN, A, MASSICOTTE, P, CHALMERS, E, MICHELSON, AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):645S-687S.
96. MONAGLE, P, CHAN, AK, GOLDENBERG, NA, ICHORD, RN, JOURNEYCAKE, JM, NOWAK-GÖTTL, U, VESELY, SK. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-801S.
97. KRČOVÁ, V, HLUŠÍ, A. Perioperační překlenutí perorální antikoagulační léčby u pacientů vyžadujících operační výkon. *Med. Pro Praxi*. 2010; 7(4): 161-162
98. KONKLE, BA. Acquired disorders of platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:391-6.
99. GOLDENBERG, NA, JACOBSON, L, MANCO-JOHNSON, MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of Ibuprofen. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):506-9.
100. JEYAKUMAR, A, BRICKMAN, TM, WILLIAMSON, ME, HIROSE, K, KRAKOVITZ, P, WHITTEMORE, K, DISCOLO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jan;134(1):24-7.
101. CARDWELL, M, SIVITER, G, SMITH, A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;

(2):CD003591.

102. GRAFF, J, SKARKE, C, KLINKHARDT, U, WATZER, B, HARDER, S, SEYBERTH, H, GEISSLINGER, G, NÜSING, RM. Effects of selective COX-2 inhibition on prostanoids and platelet physiology in young healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2376-85.

103. BROWN, CH 3rd, BRADSHAW, MJ, NATELSON, EA, ALFREY, CP Jr, WILLIAMS, TW Jr. Defective platelet function following the administration of penicillin compounds. *Blood.* 1976 Jun;47(6):949-56.

104. SHEFFIELD, MJ, LAMBERT, DK, HENRY, E, CHRISTENSEN, RD. Effect of ampicillin on the bleeding time of neonatal intensive care unit patients. *J Perinatol.* 2010 Aug;30(8):527-30.

105. OZEN, IO, MORALIOĞLU, S, KARABULUT, R, BAGBANCI, B, TURKYILMAZ, Z, DEMIROGULLARI, B, SONMEZ, K, BASAKLAR, AC, KALE, N. Cefoperazone induced gastro-intestinal haemorrhage. A case report. *Acta Chir Belg.* 2008 Nov-Dec;108(6):777-8.

106. SHEVCHUK, YM, CONLY, JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988. *Rev Infect Dis.* 1990 Nov-Dec;12(6):1109-26.

107. PETRIKOVA, M, JANCINOVA, V, NOSLA, R, MAJEKOVA, M, FABRYOVA, V. Carvedilol--a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratisl Lek Listy.* 2005;106(1):20-5.

108. ZHOU, RH, FRISHMAN, WH. The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? *Cardiol Rev.* 2010 Jul-Aug;18(4):198-203.

109. ONODA, JM, SLOANE, BF, HONN, KV. Antithrombogenic effects of calcium channel

blockers: synergism with prostacyclin and thromboxane synthase inhibitors. *Thromb Res.* 1984 Jun 1;34(5):367-78.

110. RYSLER, C, STOFFEL, N, BUSER, A, GRATWOHL, A, TSAKIRIS, DA, STERN, M. Effect of beta-blockers, Ca<sup>2+</sup> antagonists, and benzodiazepines on bleeding incidence in patients with chemotherapy induced thrombocytopenia. *Platelets.* 2010 Feb;21(1):77-83.

111. ROSTAGNO, C, PRISCO, D, PANICCIA, R, COSTANZO, G, POGGESI, L, BODDI, M, ABBATE, R. Effects of calcium channel blockers on platelet aggregation and thromboxane A<sub>2</sub> formation: an in vivo double blind randomized study. *Thromb Res.* 1990 Aug 1;59(3):531-9.

112. ANDRADE, C, SANDARSH, S, CHETHAN, KB, NAGESH, KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 2010 Dec;71(12):1565-75

113. ABDEL SALAM, OM. Fluoxetine and sertraline stimulate gastric acid secretion via a vagal pathway in anaesthetised rats. *Pharmacol Res.* 2004 Sep;50(3):309-16.

114. VAN HAELST, IM, EGBERTS, TC, DOODEMAN, HJ, TRAAST, HS, BURGER, BJ, KALKMAN, CJ, VAN KLEI, WA. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology.* 2010 Mar;112(3):631-6.

115. NAPENAS, JJ, HONG, CH, KEMPTER, E, BRENNAN, MT, FURNEY, SL, LOCKHART, PB. Selective serotonin reuptake inhibitors and oral bleeding complications after invasive dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Oct;112(4):463-7.

116. KOENIG, S, GERSTNER, T, KELLER, A, TEICH, M, LONGIN, E, DEMPFFLE, CE. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Jul;19(5):375-82.

117. ACHARYA, S, BUSSEL, JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Jan-Feb;22(1):62-5.
118. KÖSE, G, ARHAN, E, UNAL, B, OZAYDIN, E, GUVEN, A, SAYLI, TR. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol.* 2009 Dec;24(12):1493-8.
119. GERSTNER, T, TEICH, M, BELL, N, LONGIN, E, DEMPFLER, CE, BRAND, J, KÖNIG, S. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia.* 2006 Jul;47(7):1136-43.
120. CANNIZZARO, E, ALBISETTI, M, WOHLRAB, G, SCMUGGE, M. Severe bleeding complications during antiepileptic treatment with valproic acid in children. *Neuropediatrics.* 2007 Feb;38(1):42-5.
121. POHLMANN-EDEN, B, PETERS, CN, WENNBERG, R, DEMPFLER, CE. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta Neurol Scand.* 2003 Aug;108(2):142-5.
122. TOPF, HG, LISCHETZKI, G, TROLLMANN, R, RASCHER, W, RAUH M. The effect of valproate therapy on thrombin generation determined by calibrated automated thrombography. *Klin Padiatr.* 2011 May;223(3):165-8.
123. PEDROSO, JL, HENRIQUES AQUINO, CC, ESCÓRCIO BEZERRA, ML, BAIENSE, RF, SUAREZ, MM, DUTRA, LA, BRAGA-NETO, P, POVOVAS BARSOTTINI, OG. Ginkgo biloba and cerebral bleeding: a case report and critical review. *Neurologist.* 2011 Mar;17(2):89-90.
124. BEBBINGTON, A, KULKARNI, R, ROBERTS, P. Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J Arthroplasty.* 2005 Jan;20(1):125-6.

125. STANGER, MJ, THOMPSON, LA, YOUNG, AJ, LIEBERMAN, HR. Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutr Rev.* 2012 Feb;70(2):107-17. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00444.x.
126. KELLERMANN, AJ, KLOFT, C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011 May;31(5):490-502.
127. PENKA, M, TESÁŘOVÁ, E a kolektiv. *Hematologie a transfúzní lékařství I.* Praha. Grada Publishing 2011. 424 s., 64 s. příloh. ISBN 978-80-247-3459-0
128. CARIAPPA, R, WILHITE, TR, PARVIN, CA, LUCHTMAN-JONES, L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jun;25(6):474-9.
129. POSAN, E, MC BANE, RD, GRILL, DE, MOTSKO, CL, NICHOLS, WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):483-90.
130. CATTANEO, M, HAYWARD, CP, MOFFAT, KA, PUGLIANO, MT, LIU, Y, MICHELSON, AD. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2009 Jun;7(6):1029.
131. MARLAR, RA, BAUER, PJ, ENDRES-BROOKS, JL, MONTGOMERY, RR, MILLER, CM, SCHANEN, MM. Comparison of the sensitivity of commercial APTT reagents in the detection of mild coagulopathies. *Am J Clin Pathol.* 1984 Oct;82(4):436-9.
132. BRANDT, JT, ARKIN, CF, BOVILL, EG, ROCK, WA, TRIPLETT, DA. Evaluation of APTT reagent sensitivity to factor IX and factor IX assay performance. Results from the College of American Pathologists Survey Program. *Arch Pathol Lab Med.* 1990 Feb;114(2):135-41.



133. BOWYER, A, KITCHEN, S, MAKRIS, M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int J Lab Hematol.* 2011 Apr;33(2):154-8. doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01261.x.
134. PENGO, V, TRIPODI, A, REBER, G, RAND, JH, ORTEL, TL, GALLI, M, DE GROOT, PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1737-40.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. EBERL, W, WENDT, I, SCHROEDER, HG. Preoperative coagulation screening prior to adenoidectmy and tonsillectomy. *Klin. Padiatr.* 2005; 217(1): 20-4.

140. 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.
141. ZWACK, GC, DERKAY, CS. The utility of preoperative hemostatic assesment in adenotonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1997; 39(1):67-76.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. KRISHNA, P, LEE, D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2001; 111(8): 1358-61.
147. 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.
148. STUCK, BA, GÖTTE, K, WINDFUHR, JP, GENZWÜRKER, H, SCHROTEN, H, TENENBAUM, T. Tonsilektomie bei Kindern.*Dtsch Arztebl Int.* 2008 Dec;105(49):852-60; quiz 860-1.

149. SCHECKENBACH, K, BIER, H, HOFFMANN, TK, WINDFUHR, JP, BAS, M, LAWS, HJ, PLETTEBERG, C, WAGENMANN, M. Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie: Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl. *HNO*. 2008 Mar; 56 (3)p 312-320.
150. Queens University. Molecular Hemostasis Laboratory. Bleeding questionnaires [online]. C2010, [cit. 2011-06-15]. Dostupné z: <<http://clinlabs.path.queensu.ca/queens/labs/lillicrap/bq.htm>>
151. NICHOLS, WL and NHLBI von Willebrand Disease Expert Panel. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease [online]. C2007, [cit. 2011-06-15]. Dostupné z: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf>>
152. RODEGHIERO, F, CASTAMAN, G, TOSETTO, A, BATLLE, J, BAUDO, F, CAPPELLETTI, A, CASANA, P, DE BOSCH, N, EIKENBOOM, JC, FEDERICI, AB, LETHAGEN, S, LINARI, S, SRIVASTAV, A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2005 Dec;3(12):2619-26.
153. BOWMAN, M, RIDDEL, J, RAND, ML, TOSETTO, A, SILVA, M, JAMES, PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost*. 2009 Aug;7(8):1418-21.
154. LICAMELI, GR, JONES, DT, SANTOSUOSSO, J, LAPP, C, BRUGNARA, C, KENNA, MA. Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Oct;139(4):546-550.
155. CHEE, YL, CRAWFORD, JC, WATSON, HG, GREAVES, M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Journal of Haematol*. 2008; 140(5): 496-504.
156. HÖRMANN, K. Joint statement on the need for preoperative coagulation tests before adenotomy and tonsillectomy in children. *Laryngorhinootologie*. 2006 Aug;85(8):580-1.

157. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Clinical indicators compendium* [online]. C1997, [cit. 2009-11-15]. Dostupné z: <<http://www.entnet.org/Practice/clinicalIndicators.cfm>>
158. 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.
159. ANDREW, M, VEGH, P, JOHNSTON, M, BOWKER, J, OFOSU, F, MITCHELL, L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992 Oct 15;80(8):1998-2005.
160. FLANDERS, MM, CRIST, RA, ROBERTS, WL, RODGERS, GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1738-42.
161. *Česká hematologická společnost ČLS JEP. Referenční meze pro koagulační stanovení u dětí a dospělých* [online]. C2008, [cit. 2009-12-15]. Dostupné z: <<http://www.hematology.cz/doporuceni-chs-meze.php>>
162. MATERIA E, DI DOMENICANTONIO R, BAGLIO, G, MARCHISIO, P, PERLETTI, L, LISPI, L, MELE, A, GUASTICCHI, G. Epidemiology of tonsillectomy and/or adenoidectomy in Italy. *Pediatr Med Chir.* 2004 May-Jun;26(3):179-86.
163. VESTERGAARD, H, WOHLFAHRT, J, WESTERGAARD, T, PIPPER, C, RASMUSSEN, N, MELBYE, M. Incidence of tonsillectomy in Denmark, 1980 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2007, 26:1117-1121.
164. 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.
165. 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.

166. COOPER, JD, SMITH, KJ, RITCHEY, AK. A cost-effectiveness analysis of coagulation testing prior to tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;55(6):1153-9.

167. CHROBOK, V, PELLANT, A, JANOUC, J, KOMÍNEK, P., KABELKA, Z., ŠLAPÁK, I. Problematika předoperačního vyšetření před adenotomií a tonzilektomií u dětí. *Otorinolaryng. a Foniatick.* 58, 2009,4,232-236.

168. CABRNOCHOVÁ, H. Předoperační vyšetření. Pohled praktického lékaře pro děti a dorost. *Otorinolaryng. a Foniatick.* 58, 2009;4,254-255.

169. ČERNÝ, V. Má být vyšetření hemokoagulace rutinní součástí předoperačního vyšetření před adenotomií a tonzilektomií u dětí? *Otorinolaryng. a Foniatick.* 58, 2009, č. 4,256.

170. 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.

171. BIDLINGMAIER, C, OLIVIERI, M, STELTER, K, EBERL, W, VON KRIES, R, KURNIK, K. Postoperative bleeding in paediatric ENT surgery. First results of the German ESPED trial. *Hamostaseologie*. 2010 Nov;30 Suppl 1:S108-11.

172. SARNY, S, HABERMANN, W, OSSIMITZ, G, STAMMBERGER, H. The Austrian Tonsil Study 2010 - Part 2: Postoperative haemorrhage. *Laryngorhinootologie*. 2012 Feb;91(2):98-102.

173. KONTORINIS, G, SCHWAB, B. Significance of advanced haemostasis investigation in recurrent, severe post-tonsillectomy bleeding. *J Laryngol Otol*. 2011 Sep;125(9):952-7

174. SARNY, S, OSSIMITZ, G, HABERMANN, W, STAMMNERGER, H. Classification of Posttonsillectomy Hemorrhage. *Otolaryngol Head Neck Surg*. August 2011 vol. 145 no. 2

suppl P52.

175. CHROBOK, V, PELLANT, A, JANOUC, 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)>

## 8. Přílohy

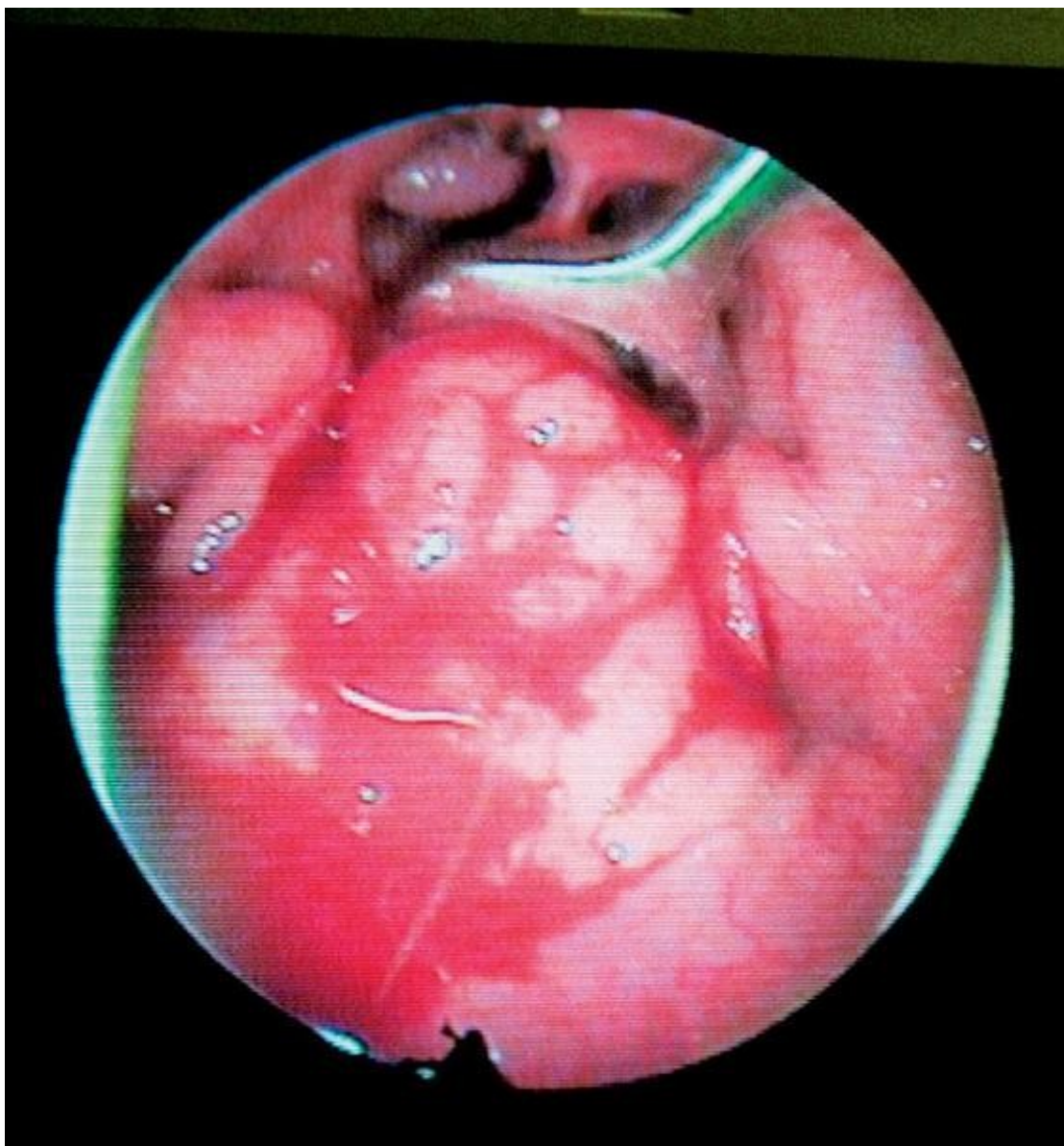
### 8.1. Obrázek č. 2

Pohled do nosohltanu na adenoidní vegetace



## 8.2. Obrázek č. 3

Kyretáž adenoidních vegetací





### 8.3. Obrázek č. 4

Pohled do nosohltanu po kyretáži



## 8.4. Referenční meze koagulačních testů České hematologické společnosti (ČHS)

[161]

### Doporučená referenční rozmezí pro koagulační stanovení - děti + dospělí

Rozmezí nejsou závazná, ale referenční hodnoty laboratoře by neměly překročit uvedené minimální a maximální hodnoty.

Hodnoty koagulačních faktorů a inhibitorů uvedené v % lze také vyjádřit podílem jednotky.

\* Kromě výsledků v (%) se méně často používají jednotky IU/l, kde 100 % = 1,00 IU/l.

| METODIKA   | Referenční rozmezí normálních hodnot |             |             |              |             |             |             |             |
|--|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | dospělí                              | 0-1 den     | 1-28 dní    | 1měsíc-1 rok | 1-6 let     | 6-11 let    | 11-16 let   | 16-18 let   |
| <b>FIBRINOGEN (g/l)</b>                                    | 1,8 - 4,2                            | 1,50 - 3,40 | 1,50 - 3,40 | 1,50 - 3,40  | 1,70 - 4,05 | 1,55 - 4,00 | 1,55 - 4,50 | 1,60 - 4,20 |
| AKTIVOVANÝ PARCIÁLNÍ TROMBOPLASTINOVÝ TEST - aPTT (R)      | 0,8 - 1,2                            | 1,0 - 1,5   | 1,0 - 1,4   | 1,0 - 1,4    | 1,0 - 1,3   | 1,0 - 1,3   | 1,0 - 1,3   | 0,8 - 1,2   |
| PROTROMBINOVÝ TEST - PT (Quickův test) (R)                 | 0,8 - 1,2                            | 1,1 - 1,5   | 1,0 - 1,4   | 1,0 - 1,4    | 1,0 - 1,3   | 1,0 - 1,3   | 0,8 - 1,2   | 0,8 - 1,2   |
| TROMBINOVÝ TEST - TT (s)                                   | 14 - 18 (až 23)                      |             |             |              |             |             |             |             |
| D-DIMERY kvantitativní metoda FEU (mg/l)                   | 0,0 - 0,50                           | 0,47 - 2,47 | 0,58 - 2,74 | 0,11 - 0,42  | 0,09 - 0,53 | 0,10 - 0,56 | 0,16 - 0,39 | 0,05 - 0,42 |
| D-DIMERY kvantitativní metoda (mg/l)                       | 0 - 0,2                              |             |             |              |             |             |             |             |
| REPTILÁZOVÝ TEST - RT (s)                                  | 14 - 23                              |             |             |              |             |             |             |             |
| *ANTITROMBIN - AT <sub>1</sub> chromogenní metoda (%)      | 80 - 120                             | 40 - 90     | 40 - 90     | 80 - 140     | 80 - 140    | 90 - 130    | 75 - 135    | 80 - 120    |
| ANTITROMBIN - AT <sub>2</sub> hmotnostní koncentrace (g/l) | 0,16 - 0,31                          |             |             |              |             |             |             |             |
| EUGLOBULINOVÁ FIBRINOLÝZA (min)                            | >180                                 | >120        | >120        | >120         | >120        | >120        | >120        | >120        |
| RETRAKCE KOAGULA (%)                                       | 88-100                               |             |             |              |             |             |             |             |
| KONSUMPCE PROTROMBINU (s)                                  | >35                                  | >40         | >40         | >40          | >40         | >40         | >40         | >40         |
| DOBA KRVÁČIVOSTI, metoda Ivy-Simplate (min)                | 2,0 - 8,0                            | 2,0 - 4,0   | 2,0 - 4,0   | 2,0 - 4,0    | 2,0 - 6,0   | 3,0 - 7,0   | 2,5 - 7,5   | 2,5 - 7,5   |
| DOBA KRVÁČIVOSTI, metoda dle Duka (min)                    | 2,0 - 5,0                            |             |             |              |             |             |             |             |
| APC RESISTENCE (R)   | 2,0 - 4,2                            |             |             |              |             |             |             |             |
| APC RESISTENCE (s)   | <120                                 |             |             |              |             |             |             |             |
| APC RESISTENCE (+ F V def), (R)                            | 2,0 - 4,0                            |             |             |              |             |             |             |             |
| ProCGlobal (NR)  | > 0,8                                |             |             |              |             |             |             |             |
| *FAKTOR II, jednofázová metoda (%)                         | 70 - 130                             | 35 - 60     | 60 - 90     | 70 - 120     | 70 - 120    | 60 - 120    | 60 - 120    | 60 - 140    |
| *FAKTOR V, jednofázová metoda (%)                          | 60 - 140                             | 50 - 90     | 80 - 110    | 60 - 120     | 80 - 130    | 60 - 120    | 60 - 120    | 60 - 140    |
| *FAKTOR VII, jednofázová metoda (%)                        | 60 - 130                             | 40 - 85     | 70 - 100    | 65 - 115     | 55 - 120    | 55 - 120    | 55 - 120    | 60 - 130    |
| *FAKTOR VIII, jednofázová metoda (%)                       | 50 - 150                             | 60 - 140    | 60 - 125    | 55 - 100     | 75 - 150    | 50 - 150    | 50 - 150    | 50 - 150    |
| *FAKTOR IX, jednofázová metoda (%)                         | 50 - 150                             | 20 - 75     | 65 - 110    | 50 - 125     | 50 - 110    | 60 - 150    | 60 - 150    | 60 - 150    |
| *FAKTOR X, jednofázová metoda (%)                          | 70 - 130                             | 30 - 70     | 55 - 75     | 50 - 110     | 45 - 120    | 45 - 120    | 50 - 120    | 70 - 130    |
| *FAKTOR XI, jednofázová metoda (%)                         | 65 - 135                             | 25 - 70     | 40 - 70     | 55 - 135     | 55 - 135    | 50 - 120    | 65 - 135    | 65 - 135    |
| *FAKTOR XII, jednofázová metoda (%)                        | 60 - 140                             | 25 - 75     | 35 - 70     | 55 - 100     | 65 - 130    | 60 - 140    | 60 - 140    | 60 - 140    |
| *F XIII, funkční aktivita (%)                              | 60 - 130                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *VON WILLEBRANDŮV FAKTOR - RiCo (%)                        | 50 - 150                             | 60 - 120    | 60 - 120    | 60 - 120     | 60 - 120    | 50 - 145    | 55 - 150    | 55 - 150    |
| *VON WILLEBRANDŮV FAKTOR - AgLIA (%)                       | 50 - 150                             | 85 - 200    | 65 - 180    | 65 - 145     | 50 - 150    | 50 - 150    | 50 - 150    | 50 - 150    |
| *VON WILLEBRANDŮV FAKTOR - AgELISA (%)                     | 60 - 150                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *PROTEIN C, chromogenní metoda (%)                         | 70 - 130                             | 25 - 45     | 30 - 55     | 30 - 112     | 65 - 125    | 70 - 125    | 65 - 120    | 70 - 130    |
| *PROTEIN C, koagulační metoda (%)                          | 60 - 130                             | 25 - 50     | 35 - 55     | 40 - 95      | 40 - 95     | 45 - 95     | 55 - 120    | 60 - 130    |
| *PROTEIN S, koagulační metoda (%) muži                     | 65 - 140                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *PROTEIN S, koagulační metoda (%) ženy, gravidita)&        | (35&)50 - 140                        |             |             |              |             |             |             |             |
| *PROTEIN S, koagulační metoda (%) děti                     |                                      | 25 - 50     | 35 - 65     | 55 - 120     | 55 - 120    | 45 - 115    | 50 - 110    | 65 - 140    |
| *PROTEIN S - volný, (LIA) (%)                              | 70 - 130                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *PROTEIN S - celkový, (ELISA) (%)                          | 70 - 140                             |             |             |              |             |             |             |             |
| PAI, funkční aktivita (AU/ml)                              | 0 - 10                               |             |             |              |             |             |             |             |
| *PLAZMINOGEN, chromogenní metoda (%)                       | 80-120                               | 30 - 75     | 60 - 105    | 60 - 105     | 80 - 120    | 75 - 110    | 70 - 110    | 80 - 120    |
| *alfa-2-ANTIPLASMIN, chromogenní metoda (%)                | 80 - 120                             | 90 - 120    | 90 - 120    | 90 - 120     | 90 - 120    | 90 - 110    | 80 - 120    | 80 - 120    |
| INHIBITOR F VIII, ev. F IX (BU/ml)                         | 0,0 - 0,8                            |             |             |              |             |             |             |             |
| INHIBITOR F VIII:Nijmegen (BU/ml)                          | 0,0 - 0,5                            |             |             |              |             |             |             |             |
| KAOLINOVÝ TEST (R)   | 0,75-1,25                            |             |             |              |             |             |             |             |
| t - PA, hmotnostní koncentrace (µg/l)                      | 1,0 - 10,0                           |             |             |              |             |             |             |             |
| PAI - 1, hmotnostní koncentrace (µg/l)                     | 1,0 - 25,0                           |             |             |              |             |             |             |             |
| *HEPARIN KOFAKTOR II : Ag (%)                              | 60 - 130                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *PREKALIKREIN (%)  | 60 - 140                             |             |             |              |             |             |             |             |
| *HMW KININOGEN (%)   | 80 - 130                             |             |             |              |             |             |             |             |
| TROMBIN / ANTI TROMBIN KOMPLEX - TAT (µg/l)                | 1,0 - 4,1                            |             |             |              |             |             |             |             |
| PLASMIN / ANTIPLASMIN KOMPLEX - PAP (µg/l)                 | 7,3 - 35,4                           |             |             |              |             |             |             |             |
| FIBRINOVÉ MONOMERY (mg/l)                                  | 0,1 - 6                              |             |             |              |             |             |             |             |
| FDP - v plazmě (mg/l)                                      | 0,1 - 5                              |             |             |              |             |             |             |             |
| PFA 100 - col/epi (3,2% citrát sodný) (s)                  | 75 - 145                             |             |             |              |             |             |             |             |
| PFA 100 - col/epi (3,8% citrát sodný) (s)                  | 85 - 165                             |             |             |              |             |             |             |             |
| PFA 100 - col/ADP (3,2% citrát sodný) (s)                  | 62 - 104                             |             |             |              |             |             |             |             |
| PFA 100 - col/ADP (3,8% citrát sodný) (s)                  | 71 - 118                             |             |             |              |             |             |             |             |
| FRAGILITA KAPILÁR (počet petechii/16 cm <sup>2</sup> )     | 0 - 16                               |             |             |              |             |             |             |             |

#### Poznámky:

t - PA: tkáňový aktivátor plazminogenu

HMW Kininogen: vysokomolekulární kininogen

FDP: degradační produkty fibrinu/fibrinogenu

PFA 100: přístroj ke stanovení funkce krevní destičky

PAI - 1: inhibitor aktivátorů plazminogenu

APC-rezistence: rezistence na aktivovaný protein C