

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biologických a lékařských věd

Název bakalářské práce

**PATOFYZIOLOGIE KREVNÍHO SRÁŽENÍ A ZÁKLADNÍ LABORATORNÍ TESTY**

Vypracovala: **Petra Grosmanová**  
Vedoucí práce: **Doc. RNDR. Vladimír Semecký, CSc.**

## OBSAH

1.ÚVOD.....	1
CÍL.....	2
TEORETICKÁ ČÁST	
2.PATOFYZIOLOGIE HEMOSTÁZY.....	3
<b>2.1.Krvácivé stavy</b> .....	3
2.1.1.Krvácivé stavy z cévních příčin.....	3
2.1.2.Krvácivé stavy z poruchy krevních destiček.....	5
2.1.3.Koagulopatie.....	11
<b>2.2.Trombotické a trombofilní stavy</b> .....	18
2.2.1.Trombotické stavy.....	18
2.2.2.Trombofilní stavy.....	20
3.LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V HEMOSTÁZE.....	23
<b>3.1.Dělení koagulačních testů</b> .....	23
3.1.1.Tromboplastinový čas dle Quicka.....	23
3.1.2.Aktivovaný parciální tromboplastinový čas.....	24
3.1.3.Stanovení koncentrace fibrinogenu.....	24
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	
4.STANOVENÍ PT A APTT.....	25
<b>4.1.Nedodržení správného poměru citrátu a krve</b> .....	25
5.DISKUSE.....	29
6.ZÁVĚR.....	30
7.SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	31
8.SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	32

# **TEORETICKÁ ČÁST**

# **EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

## **1.ÚVOD**

Krvácení vždy akutně ohrožovalo život. Prozkoumat část reakcí, které vedou k vytvoření krevního koagula a zároveň in vivo v cévách bránění srážení krve, se podařilo již ve 20. století. I přes velký pokrok v této oblasti a používání nejmodernějších analytických metod však dosud není spousta dějů i souvislostí objasněna. Od návrhu prvního schématu srážení už uběhlo více než 100 let ( Morawitz 1904). Pohled na děje, které souvisí se zástavou krvácení, se postupem času doplňovaly a vznikaly nové hypotézy.(2)

Krevní srážení je v současnosti chápáno jako komplexní děj, souhra všech buněčných i plazmatických systémů, které jsou přítomny v krvi a cévní stěně. Systém krevního srážení patří k systémům pro život nezbytným. Je nesmírně důležitý pro integritu oběhového systému. Je aktivován vysoce efektivně jako odpověď na cévní poškození.(2)

Hemostáza je permanentně fungující kontrolní mechanismus, díky němuž se organismus dokáže bránit úniku krve s cévního systému. Jednou z jeho hlavních součástí je složitá koagulační kaskáda, která zahrnuje celou řadu faktorů krevní srážlivosti, krevních destiček a tkáňových faktorů.

Vzhledem ke komplexnosti a biologickému potenciálu systému krevního srážení jsou nezbytné přísné regulace společně s řadou kontrolních mechanismů, aby se předešlo nekontrolovanému srážení nebo krvácení. Bez ohledu na tyto kontrolní mechanismy se objevují život ohrožující situace, kdy rovnováha pro a antikoagulačních sil je vychýlena s následkem např. trombózy i v neporušených cévách nebo s následkem krvácivých stavů. Medicína zná celou řadu vrozených i získaných poruch krevní srážlivosti, které negativně ovlivňují systém hemostázy.

## 1.1.CÍL

Cílem této bakalářské práce je seznámit se základními koagulačními poruchami, jak krvácivými tak i trombotickými a trombofilními. Seznámit s příčinami daných onemocnění a základními laboratorními testy, které jsou důležité k určení diagnózy a ke sledování léčby těchto patologických stavů.

Hlavním cílem experimentální části je zjistit, zda při odběru nedodržení správného poměru protisrážlivého činidla a krve ovlivňuje výsledek protrombinového a aktivovaného parciálního tromboplastinového času a upozornit tím na důležitost správného odběru a vyšetření vzorku.

## **2.Patofyziologie hemostázy**

Krevní srážení je chápáno jako komplexní děj, souhra všech buněčných i plazmatických systémů, které jsou přítomny v krvi. Systém krevního srážení patří k systémům pro život nezbytným.

Hemostáza je schopnost organismu zastavit krvácení současně se schopností udržet tekutost krve v neporušeném cévním řečišti. Jedná se o složitý mechanismus spojený celou řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, který udržuje rovnováhu mezi sklonem ke krvácení a ke zvýšenému srážení. Jsou nezbytné přísné regulace společně s řadou kontrolních mechanismů, aby se předešlo nekontrolovanému srážení nebo krvácení.

Jako poruchy krevního srážení označujeme stavy, kdy se u postižených v důsledku chybění nebo nedostatečné funkce některé z látek potřebných pro srážení objevuje sklon ke krvácivým nebo trombotickým příhodám. Tyto stavy mohou být vrozené nebo získané.(2)

Narušení hemostatické rovnováhy se může projevit jako:

- krvácivý stav
- trombotický nebo trombofilní stav

### ***2.1.Krvácivé stavy***

Krvácivé stavy jsou charakterizovány spontánními krvácivými projevy nebo krvácením, které je neúměrné stavům nebo podnětům, které je vyvolaly. Vznikají narušením hemostatické rovnováhy v důsledku poruchy některého z hemostatických mechanismů.

Mezi tyto mechanismy patří:

- funkce krevních destiček
- funkce cévní stěny
- plazmatický koagulační systém
- fibrinolytický systém
- může jít i o narušení více složek(1)

#### ***2.1.1.Krvácivé stavy z cévních příčin (purpury)***

Při alteraci cévní stěny, především ve smyslu nedostatečné pevnosti nebo zvýšené propustnosti dochází ke krvácivým projevům.(2) Zánětlivé a alergické změny drobných cév bývají příčinnou zvýšené propustnosti cévní stěny. Dochází k pronikání krve do okolní tkáně. Většinou se jedná o stavy, které postihují celý organismus, často s orgánovou akcentací.(1) Mluvíme o purpře, která se např. na kůži a sliznicích projevuje petechiemi.(2)

#### **Purpury**

Jde o skupinu krvácivých stavů, u kterých je patogenetickým mechanismem porucha interakce cévní stěny a krevních destiček. Projevují se nejčastěji kožním nebo slizničním krvácením. Jejich závažnost je dána příčinou nebo lokalizací krvácení.(1)

Rozlišujeme purpury cévní stěny:

- vrozené
- získané

##### ***2.1.1.1 Vrozené purpury***

## RANDUAVA-OSLEROVA-WEBEROVA PURPURA

U postižených se nachází cévní rozšířeniny a výdutě s významným ztenčením cévní stěny. Cévy v místě výdutě nejsou schopny vazokonstrikce a tím se ztěžuje tvorba destičkové zátky. V zeslabených místech cévy snadno praskají a dochází k obtížně zastavitelnému krvácení. Onemocnění postihuje všechny rasy, obvykle se vyskytuje na rtech, bukalní sliznici, kůži kolem úst a nosu. Léze mají vzhled tmavě červených až fialových podélných skvrnek velikosti 0,5-3mm. Polovina nemocných má známky krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) a šestina má mikroskopickou hematúrii.

*Průběh onemocnění:* Po pubertě se objevují drobné, jasně červené uzlíčky na rtech, bradě, čele, tvářích, nose, na nosní sliznici a sliznici dutiny ústní, na bříškách prstů i jinde na těle. Bývají velikosti špendlíkové hlavičky. Tyto uzlíčky jsou vlastně výdutě drobných cév.

*Laboratorní nález:* Vyšetření hemostázy – normální nález

*Léčba:* Převážně podpurná, kauzální léčba chybí. Prognóza je určena lokalizací léze, četností krvácení a je většinou dobrá. Opakovaná krvácení mohou vést k sideropenické anémii.(1)

## EHLERSŮV-DANLOSŮV SYNDROM

Je vzácná vrozená příčina krvácení cévního původu, provázená změnami kůže a jizvením. Příčinou krvácení je abnormální struktura kolagenu stěny cévní a onemocnění je provázeno i destičkovými a koagulačními abnormalitami.(1)

### 2.1.1.2 Získané purpury

## HENOCHOVA-SCHÖNLEINOVA PURPURA (anafylaktoidní purpura, peliosis revmatica)

Jedná se o imunokomplexové onemocnění se zvýšenou permeabilitou kapilár a orgánovými projevy. Vyskytuje se nejčastěji v dětském věku a dospívání. Postižení cévní stěny vzniká na podkladě vaskulitidy drobných cév a kapilár. Nejčastějšími podněty jsou infekce – ( $\beta$  hemolytický streptokok, viry). Onemocnění mívá významný nefrologický nález s postižením glomerulárních cév. Začíná zpravidla 1-3 týdny po prodělané infekci hlavně horních cest dýchacích, ale může být i projevem alergie na léky nebo potraviny.

*Příznaky onemocnění:*

- tvorba petechií na končetinách
- kolikové bolesti břicha , někdy krvácení do GIT
- bolesti a otoky kloubů
- močový syndrom s hematúrií, proteinúrií a válci

*Laboratorní nález:* Pozitivní test fragiliti kapilár

*Léčba:* Kauzální – odstranění infekce, léku či alergenu(1)

## SKORBUT



Získaná purpura vyvolaná zvýšenou lomivostí kapilár při dlouhodobém nedostatku nebo chybění vitamínu C v potravě. Onemocnění vede ke kožnímu a slizničnímu krvácení z dásní. Defekt kolagenu vede k zastavení růstu vlasů. Onemocnění se může vyskytnout u osob se zvláštními dietními pravidly, u starých a zanedbaných osob, alkoholiků a u lidí vystavených extrémním podmínkám bez přísunu vitamínu C.

*Laboratorní nález:* pozitivní test fragility kapilár

*Léčba:* podání vitamínu C – okamžitý efekt, nutriční podpora (1)

## STEROIDNÍ PURPURA

Kortikosteroidy mají vliv na syntézu kolagenu. Změny kolagenu se projevují i zvýšenou krvácivou tendencí zejména při postižení kolagenu cévní stěny a můžeme je vidět u Cushingova syndromu nebo po terapii kortikoidy.(1)

## PURPURA SIMPLEX A PURPURA SENILIS

Patří mezi krvácivé stavy z cévních příčin, jsou klinicky nezávažné a vyskytují se především na končetinách u starých osob nebo jako následek nadměrného slunění či po terapii kortikoidy.(1)

### 2.1.2. Krvácivé stavy z poruchy krevních destiček

Úloha krevních destiček v hemostáze je mnohostranná. Jsou nezbytné pro normální funkci cévní stěny, uplatňují se v procesu plazmatické koagulace a mají klíčovou úlohu v primární hemostáze.

Nemoci krevních destiček mohou být vyvolány změnou počtu nebo jejich funkce:

- snížení počtu – trombocytopenie
- zvýšení počtu – trombocytóza, trombocytémie
- funkční nedostatečnost – trombocytopatie

Jednotlivé stavy nelze přesně oddělit, může docházet k současným změnám jak počtu tak i funkce krevních destiček. V obou případech je tvorba primární hemostatické zátky narušena a koagulační odpověď je nedostatečná.

U trombocytopeníí a trombocytopatií se vyskytují krvácivé projevy:

- z dělohy – metroragie
- z dásní
- kožní – petechie, ekchymózy, sufúze
- z nosu- epistaxis
- ze žaludku –hematemesis
- ze střev – z horní části GIT: melena  
z dolní části GIT: enteroragie (1)

### 2.1.2.1. Trombocytopenie

Počet trombocytů je snížen pod hodnotu  $100 \cdot 10^9/l$

Rozlišujeme trombocytopenie:

- *vrozené(primární)* – pokles krevních destiček může být samostatnou primární chorobou z nejrůznějších příčin
- *získané(sekundární)* – vyskytují se jako druhotný projev různých patologických stavů

Primární trombocytopenie mohou vznikat ze tří hlavních příčin:

- z předčasného zániku trombocytů – *periferní*
- z nedostatečné produkce trombocytů – *centrální*
- ze zadržování (sekvestrace) destiček

*Podle počtu destiček v obvodové krvi rozlišujeme trombocytopenii:*

- lehkou	$90-130 \cdot 10^9/l$
- středně těžkou	$50-90 \cdot 10^9/l$
- těžkou	$< 50 \cdot 10^9/l$

Za normálních okolností krevní destičky zajišťují i nepropustnost cévní stěny pro erytrocyty. Proto nejčastějším příznakem sníženého počtu krevních destiček bývá spontánní krvácení do kůže a ze sliznic. Krvácení může nastat i po drobných úrazech. Při krvácení do kůže se mohou vytvářet drobné tečkovité krevní výlevy – petechie. Tvorba petechií je typická pro krvácivé projevy při poruše primární hemostázy. Nacházíme je zejména v místech většího hydrostatického tlaku – dolní končetiny apod.(1)

#### ***Trombocytopenie z nedostatečné produkce trombocytů***

##### ***Vrozené***

Mohou být děděny jako autosomálně dominantní, nebo recesivní onemocnění často sdružené s dalšími onemocněními.

#### TROMBOCYTOPENIE PŘI ANOMÁLII MAY- HEGGLINOVĚ

Vrozená autosomálně dominantní porucha, u které jsou ovlivněny neutrofilů a krevní destičky.

*Příčina:* porucha vyzrávání megakaryocytů (snížený počet destiček je na úkor jejich velikosti)

*Laboratorní nález:*

- KO- přítomnost obrovských trombocytů, větších než erytrocyty  
- Döhleho tělíska v granulocytech
- přežívání destiček normální (1)

#### TROMBOCYTOPENIE PŘI SYNDROMU WISKOTOVĚ - ALDRICHOVĚ

Vrozená autoimunitní porucha. Imunitní defekt ovlivňuje hlavně buněčnou imunitu.

*Příčina:* megakaryocyty produkují málo destiček a destičky jsou malé.

*Klinický obraz:* trombocytopenie poměrně těžkého stupně, postihuje hlavně chlapce. Postižené děti trpí chronickým ekzémem a sníženou odolností vůči infekcím.(1)

## **Získané**

Mohou vznikat z různých příčin – infekce, chemikálie, léky, případně v důsledku jiného základního onemocnění

### **TROMBOCYTOPENIE Z CHEMICKÝCH A FYZIKÁLNÍCH PŘÍČIN**

– některé látky mohou pozvolna toxicky působit na megakaryocyty a vyvolat tak trombocytopenii.

### **TROMBOCYTOPENIE PŘI VIROVÝCH INFEKTECH**

– Megaryocyty mohou být sídlem replikace virů, což může vést k poruše jejich vyžívání a následně k trombocytopenii. Poškození megakaryocytů a trombocytů zřejmě způsobují endotoxiny, případně sploidy metabolismu bakterií, případně prvků. Krvácivé projevy se dostaví jen při těžkém stupni.

### **JINÉ PŘÍČINY vedoucí k potlačení megakaryocytopoézy**

- toxické poškození ( toxické látky, jedy) – např. některé těžké kovy ( Bi,Hg)
- zmnožení patologických buněčných kmenů ( leukémie, metastázy)
- nedostatek kyseliny listové a vitamínu B<sub>12</sub> – může vyvolat i poruchu DNA v dozrání megakaryocytů (1)

### ***Trombocytopenie ze zvýšené destrukce trombocytů***

Trombocytopenie imunitní povahy

Mohou být vyvolány:

- autoprotilátkami
- aloprotilátkami

### ***Autoimunní protilátky ( autoprotilátky)***

Dochází ke zvýšenému rozpadu krevních destiček v důsledku poškození membrány autoprotilátkami nebo imunitními komplexy. Autoprotilátky mohou být zaměřeny proti destičkám nebo cévní stěně.

- *známá příčina tvorby protilátek*- trombocytopenie vzniká ze známé příčiny: léky, těhotenství, autoimunní choroby, AIDS  
– stav označujeme jako sekundární autoimunitní trombocytopenickou purpuru
- *neznámá příčina tvorby protilátek* – dochází ke zvýšenému rozpadu trombocytů z neznámé příčiny za spoluúčasti protilátek  
- idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) (1)

### **IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA – ITP**

Je izolovaná trombocytopenie způsobená protilátkami navázanými na membráně destiček

*Příčina:* nemocný z neznámých důvodů vytváří autoprotilátku proti vlastním trombocytům (4)

*Diagnostika:* se zakládá na vylučování jiných příčin, protože žádný z dnes známých testů není dostatečně citlivý.

Rozlišujeme dvě formy

- akutní
- chronická (1)

## **Akutní forma ITP**

Vzniká náhle, většinou navazuje na proběhlou virovou infekci a má prudký průběh s výraznými projevy krvácení. Onemocnění trvá několik dnů až měsíců. Může končit vyléčením nebo se může i opakovat. U části nemocných přechází v chronickou formu.(5)  
Nacházíme petechie, purpuru, sufúze, krvácení ze sliznic, není zvětšená slezina.  
Jedná se o chorobu s přítomností cirkulujících imunokomplexů.  
Výskyt: zejména u dětí mezi 2-6 rokem.(1)

## **Chronická forma ITP**

Krvácení méně rozsáhlé, většinou neohrožuje život.  
*Příčina:* autoprotilátky proti antigenům krevních destiček  
*Výskyt:* u dospělých ve věku 20-50 let, častěji u žen  
*Laboratorní nález:* KO – výrazná trombocytopenie s většími destičkami se spontánními krvácivými projevy při poklesu počtu pod  $20 \cdot 10^9/l$   
Doba krvácení – prodloužena  
Přežívání destiček – poločas méně než polovina normální doby  
Kostní dřev – posun doleva v megakaryocytární řadě  
*Léčba:* Potlačení tvorby protilátek imunosupresivou.(1)

## ***Aloimunní protilátky (aloprotilátky)***

Aloimunní trombocytopenie vznikají v důsledku inkompatibility destičkových antigenů

- u příjemce a dárce
- u matky a plodu

Patří sem trombocytopenie při chronickém onemocnění jater, která se objevuje zejména u cirhózy jater.(1)

## ***Trombocytopenie ze zvýšené konzumpce trombocytů***

TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA  
(TTP- syndrom Moschocowitzův)

Jedná se o závažné onemocnění s postižením čtených orgánů, při neléčení vede ke smrti. Jde o generalizované postižení cirkulace krve.

*Příčina:* do krevního oběhu jsou uvolňovány z Weibel-Paladeho tělísek cévních endotelií nadměrně aktivní multimery von Willebrandova faktoru.

*Výskyt:* postihuje spíše mladší věkové kategorie.

*Klinický obraz:* horečka, mikriangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenická purpura, proměnlivá neurologická symptomatologie a renální selhání.

*Léčba:* dříve smrtelné onemocnění. Léčba musí být okamžitá, provedením plazmaferézy a podáním mražené plazmy.(1)

## HEMOLYTICKO- UREMICKÝ SYNDROM (HUS-syndrom Gasserův)

*Výskyt:* nejčastěji u dětí do jednoho roku, může se vyskytovat i v dospělosti, u žen v těhotenství.

*Příčina:* vlivem cirkulujících imunokomplexů a aktivovaného komplementu dochází k poškození kapilár a dále k poškození regulačních mechanismů primární hemostázy koagulace. V ledvinách se tvoří agregáty krevních destiček, které poškozují ledviny, následně dochází k jejich selhání. Další možnou vyvolávající příčinou může být i nedostatečná produkce prostacyklínu v cévní stěně.

*Klinický obraz:* selhání ledvin, trombocytopenie a hemolytická anémie.

*Laboratorní nález:* KO- zvýšený nález schistocytů

*Léčba:* prostá infúze plazmy.(1)

### ***Trombocytopenie ze ztrát trombocytů***

*Trombocytopenie po masivní transfúzi nebo výměně krve*

Při rychlé náhradě krve, u které během 24 hodin dodáme množství krve odpovídající objemu krve nemocného, může dojít k trombocytopenii, protože v převedené skladované krvi není dostatečný počet trombocytů.

*Trombocytopenie při mimotělním oběhu*

U mimotělního oběhu krve dochází ke snížení teploty krve až na 25°C a pod tuto teplotu mohou krevní destičky spontánně adherovat nebo agregovat.

*Trombocytopenie při splenomegálii*

Dochází ke zvýšenému skladování destiček ve slezině a v obvodové krvi vzniká trombocytopenie

## HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE (HIT)

Nejde o onemocnění, ale o stav vyvolaný v průběhu léčby heparinem

*Výskyt:* u 0,5 -5 % všech pacientů léčených nefrakcionovaným heparinem.

Rozlišujeme dva typy HIT:

- HIT I: prostá interakce heparinu s trombocyty – lehký aglutinační efekt, jde o klinicky nevýznamnou trombocytopenii, která se objeví během prvních dnů léčby. Počet destiček většinou klesá pod  $100 \cdot 10^9/l$ .
- HIT II ( HITT – HIT s trombózou): Jde o vzácnou, ale závažnou komplikaci léčby heparinem, která přímo ohrožuje život nemocného. Kolem 7-15 dne léčby především nefrakcionovaným heparinem dochází k výrazné trombocytopenii pod hodnoty  $100 \cdot 10^9/l$

*Laboratorní hodnoty:*

HIT I : trombocyty  $< 150$  a  $>$  než  $100 \cdot 10^9/l$ , po vysazení heparinu se počet destiček velmi rychle upraví

HIT II : trombocyty méně než  $100 \cdot 10^9/l$ , někdy méně než  $60 \cdot 10^9/l$

*Léčba HIT II* : Úplné vysazení heparinu, místo heparinu se podává hirudin nebo danaparoid. (1)

### **2.1.2.2.Trombocytopenie**

Počet destiček je většinou normální, ale je u nich narušena ultrastruktura destiček nebo je změněná jejich funkce či metabolismus.

Funkční poruchy destiček mohou být:

- vrozené
- získané

#### ***Vrozené trombocytopenie***

Jsou velmi vzácné. Většinou se projevují krvácivými syndromy: kožní a slizniční krvácení, krvácení po malých poraněních. Bývají spojovány s poruchou:

##### *a)membrány krevní destičky*

- tromboastenien Glanzmannova-Naegeliho
- syndrom Bernard-Soulierů

##### *b)skladovacích granulí*

- porucha skladovacího poolu
- syndrom šedých destiček

*Příčina*:  $\alpha$ -granula destiček buď chybí zcela nebo se vyskytují jen sporadicky, může jít o kombinovanou poruchu. Destičky mají méně obsahu  $\alpha$ -granulí, získávají tím šedavé zbarvení. Dochází ke zkrácení doby přežívání destiček. V nátěru se nacházejí velké, špatně obarvitelné destičky a je přítomna trombocytopenie. Ve dřeni nacházíme šedé megakaryocyty s výraznou vakuolizací. Patří sem :

- Heřmanského-Pudlákův syndrom
- Syndrom šedých destiček

##### *c)enzymových aktivit*

- chybění nebo funkční nedostatečnost cyklooxygenázy
- chybění nebo funkční nedostatečnost tromboxansyntetázy

##### *d)mobilizace nitrobuněčného vápníku*

- porucha cesty, kterou se stimuluje uvolnění nitrobuněčného vápníku

##### *e)snížení nebo chybění odpovědi na $TXA_2$*

- poruchy receptoru pro  $TXA_2$ , neprobíhá jeho navázání na destičky a nedochází k následné stimulaci dalších destiček

##### *f)uvolňovací reakce*

- neprobíhá stimulace, která směřuje k uvolnění obsahu granulí (1)

#### ***Získané trombocytopenie***

Vznikají sekundárně jako důsledek základní poruchy, která ovlivňuje funkci krevní destičky. Jsou podstatně častějším nálezem než vrozené formy. Krvácivé projevy nebývají výrazné a většinou není ani nutná léčba.

#### **TROMBOCYTOPATIE U MYELOPROLIFERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍCH**

*Příčina*: u některých nemocí, které mají vliv na krvetvorbu se mohou tvořit poškozené nebo nefunkční krevní destičky.(1)

## TROMBOCYTOPATIE U LYMFOPROLIFERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍCH

*Příčina:* některé nemoci produkují patologické bílkoviny, které se následně mohou vázat na membránu krevní destičky. Může docházet k poškození membrány, která neumožní krevní destičce plně rozvinout svůj funkční potenciál.(1)

## TROMBOCYTOPATIE PŘI ANÉMII

*Příčina:* toxické látky a metabolické splodiny vznikající např. při urémii ovlivňují funkci krevních destiček.(1)

## POLÉKOVÁ TROMBOCYTOPATIE

*Příčina:* účinkem některých léků dochází k utlumení, nebo poškození funkcí krevní destičky. Mezi tyto léky se řadí: cytostatika, vysoké dávky antibiotik, antipyretika, analgetika  
*Klinické projevy:* drobná krvácení s tvorbou petechií a výraznější krvácení např. po úrazech.(1)

### 2.1.2.3. Trombocytóza, trombocytémie

Jsou to stavy, u kterých se nachází zvýšené počty krevních destiček v obvodové krvi.

#### **Trombocytóza**

U trombocytózy jde o sekundární zvýšení počtu krevních destiček ( $400-600 \cdot 10^9/l$ , ale mohou se pohybovat až kolem  $1000 \cdot 10^9/l$ ). V kostní dřeni se většinou nachází zvýšený počet megakaryocytů.

*Vyskytují se:*

- u infekcí nebo zánětlivých onemocnění
- po splenektomii – nedochází k sekvestraci destiček ve slezině
- při krvácení
- při fyzické námaze a psychickém vypětí
- u nádorů – Hodgkinova choroby

*Léčba:* většinou není nutná, po odstranění nebo léčbě příčiny trombocytóza vymizí.(1)

#### **Trombocytémie**

Jde o trvalé zvýšení počtu trombocytů ( $600-1000 \cdot 10^9/l$ ) vyvolané myeloproliferativním procesem.

*Vyskytuje se :*

- u chronické myeloidní leukémie
- u pravé polycytémie
- u esenciální trombocytémie (1)

### 2.1.3. Koagulopatie

Koagulopatie jsou krvácivé stavy, kde je příčinou krvácení snížená koncentrace nebo aktivita plazmatických koagulačních faktorů. Mají typický klinický obraz, projevují se spontánním krvácením především do tkání a kůže a tvoří se hematomy nebo sufúze.

Koagulopatie se nachází při:

- nedostatku, nebo chybění jednoho nebo několika hemokoagulačních faktorů
- při výskytu koagulačních faktorů s odlišnou molekulární stavbou

- při zvýšených hladinách inhibitorů

Stupeň krvácení závisí většinou na poklesu aktivity faktoru.

Diagnóza se stanoví přímým vyšetřením hladiny faktorů. Při terapii se většinou podávají krevní deriváty.

Rozlišujeme koagulopatie:

- vrozené
- získané (1)

### 2.1.3.1. Vrozené koagulopatie

Vrozená absence většiny koagulačních faktorů je spojena s krvácením.

Vrozené defekty koagulačních faktorů jsou poměrně vzácné a týkají se většinou jen jednoho faktoru.

Z vrozených koagulopatií jsou nejčastější hemofilie A a B.

#### HEMOFILIE

*Klinické projevy:* hemofilie A i B jsou téměř totožné. Jsou charakterizovány spontánními, opakovanými krváčovými stavy. Bez správné léčby vede krvácení do kloubů a svalů ke vzniku degenerativních kloubních změn tzv. progresivní artropatii a k atrofii svalstva zejména končetinového. Kolísání hladin koagulačních faktorů je u hemofiliků běžné. Mezi faktory, které mohou ovlivnit tendenci ke krvácení může patřit i emoční a fyzický stres. Děti krvácejí méně než dospělí.

*Hemofilické defekty:*

Klasifikuje se podle zbytkové aktivity defektního koagulačního faktoru na hemofilii lehkého, středního a těžkého stupně:

- těžké formy – hemostáza je nedostatečná i při nepatrných úrazech a poraněních  
Postižení jedinci trpí krvácením do kloubů, svalů, GIT a CNS.
- střední formy – klinicky se projevují méně častým spontánním krvácením
- lehké formy – projevuje se zvýšená pohotovost ke krvácení jen po těžkých poraněních a úrazech

*Genetický základ hemofilie*

Hemofilie A i B jsou choroby s gonozomálně recesivním typem dědičnosti vázané na pohlavní chromozom 23 a to na chromozóm X

- žena XX – zdědí-li žena defektní chromozóm je jeden chromozóm z páru nefunkční, ale druhý stačí pokrýt potřebu F VIII – ženy jsou přenašečkami a chorobou samy netrpí
- muž XY – zdědí-li muž defektní chromozóm X, nemůže produkovat F VIII anebo jej produkuje v menší míře – rozvine se hemofilie

*Léčba:* během posledních 20-30 let se léčba pacientů změnila. Možnosti léčby se rozšiřovali od použití čerstvě zmrazené plazmy, kryoprecipitátu, přes vysoce purifikované plazmatické koncentráty faktorů (VIII a IX) až k rekombinantním formám. Díky této účinné léčbě se prodloužila délka života pacientů na průměr v populaci.

U těžkých hemofiliků se v dětství používá preventivní léčba koncentráty faktorů. Náhradou postižených kloubů můžeme dále zlepšit kvalitu života těchto nemocných.

Nemocní s hemofilií by měli být sledováni v centrech pro hemofiliky, ve kterých je možná dokonalá diagnostika i odpovídající terapie.



Každý hemofilik by měl nosit u sebe průkaz s označením krevní skupiny a doporučeným léčebným postupem!(1)

## HEMOFILIE A

Jde o dědičnou chorobu s recesivním typem dědičnosti, vázanou na pohlavní chromozóm 23.

*Příčina:* vrozený nedostatek F VIII – hemofilie A- (hladiny F VIII:C a F VIII:Ag jsou sníženy)  
funkční porucha F VIII – hemofilie A+ (hladina F VIII:C je snížena a F VIII:Ag je normální)

*Výskyt:* 1 případ na 10 000- 20 000 obyvatel

*Laboratorní nález:* - APTT prodloužený čas

- srážlivost krve prodloužený čas
- F VIII:C (funkční koagulační složka molekuly F VIII)– snižená hladina
- F VIII:Ag (molekula F VIII posuzována jako antigen) – snižená (A-) nebo normální (A+)

*Léčba:* je substituční ( nahrazuje se pokles F VIII) a podpůrná.

Substituce se provádí:

- čištěným koncentrátem F VIII
- rekombinantním faktorem VIII (1)

## HEMOFÍLIE B

Príznaky u hemofilie B jsou podobné jako u hemofilie A (6) , krvácení může být stejně závažné, záleží na tíži hemofilie. (7)

*Příčina:* chybí koagulační aktivita faktoru IX

*Výskyt:* 4-5 krát méně častý, než hemofilie A

*Klinický obraz:* podobný jako u hemofilie A, ale závažnost krvácivých projevů je menší.

V dospělosti se četnost krvácivých příhod zmenšuje.

*Laboratorní nález:* - APTT prodloužený čas

- snižená hladina F IX

*Léčba:* podávají se přípravky s dostatkem chybějícího faktoru.(1)

## VON WILLEBRANDOVA CHOROBA

Jde o autosomálně dědičné onemocnění, které postihuje obě pohlaví, ale častěji ženy. Nepatří mezi čisté koagulopatie. Je provázené krvácivými projevy. Typické je krvácení slizniční. U žen bývá silné menstruační krvácení.

*Výskyt:* je to nejčastěji se vyskytující vrozené krvácivé onemocnění

*Příčina:* Je narušena funkce vWF v primární hemostáze a to jak adheze, tak i agregace krevních destiček. Sekundárně dochází ke snížení schopnosti vWF vázat koagulační faktor VIII.

Typy von Willebrandovy nemoci:

- Typ I – je nejčastější, autozomálně dominantně dědičný. Jde hlavně o sníženou hladinu vWF bez patrnějších změn ve strukturách multimerů. Dělíme na dva podtypy Ia a Ib.
- Typ II – jedná se o funkční nedostatečnost velkých multimerů. Dědičnost je dominantní i recesivní. Rozlišujeme 4 podtypy multimerů: IIa, IIb, IIc, IId.
  - krvácivé projevy u podtypu IIa mohou připomínat krvácení u těžkého typu I.
  - U IIb jsou zachovány velké multimery v destičkách.

- Podtyp IIc je charakterizován funkční nedostatečností velkých multimerů v plazmě i destičkách
- Typ III – vyskytuje se jen zřídka a je nejtěžší. Je charakterizován absencí multimerů. Nachází se u něj i kloubní krvácení.(1)

Podle stupně snížení hladiny vWF a změny jeho molekuly se může měnit charakter a průběh onemocnění

*Klinické projevy:* - slizniční krvácení  
 - kožní krvácení  
 - krvácení při poranění  
 - krvácení typická pro hemofiliky

*Laboratorní nález:* - APTT prodloužený čas  
 - prodloužená krvácivost  
 - testy zaměřené na detekci v WF mají patologické hodnoty

*Léčba:* Je závislá na typu vW nemoci a klinických projevech krvácení. Podává se koncentrát s obsahem v WF. Prognóza je při zvládnutí krvácivých komplikací dobrá.(1)

### **Získaná von Willebrandova nemoc**

Je to vzácné získané onemocnění, které je svými projevy podobné vrozené vW nemoci, ale s negativní rodinnou a osobní anamnézou.

*Příčina:*

- zvýšená proteolýza ( myeloproliferativní stavy)
- zvýšená spotřeba vWF, nebo jeho vyvázání na povrch maligních buněk
- tvorba protilátek, které:
  - vyvolají funkční poruchu vWF
  - zapříčiní vychytávání vWF a tím snižují aktivitu FVIIIIRCo
  - váží se na vWF a urychlí jeho odstraňování z cirkulace.

*Laboratorní testy* mají podobné hodnoty jako u vrozené vW nemoci.

*Získaná vW nemoc se nachází především:*

- u autoimunních onemocnění (SLE, hypotyreóza, sklerodermie)
- u nádorových onemocnění ( myeloproliferativní a lymfoproliferativní onemocnění, solidní tumory)
- u kardiovaskulárního onemocnění (aortální stenóza, prolaps mitrální chlopně)
- u Angiodysplázie v GIT

*Výskyt:* nejčastěji jsou postiženi lidé starší 60let, více muži než ženy. Děti jsou postiženy jen výjimečně.

*Léčba:* Většinou se léčí základní onemocnění a případné akutní krvácení.(1)

### **Pseudo von Willebrandova nemoc ( Destičkový typ vW nemoci)**

Je zapříčiněna defektem GP Ib/IX. Změněný GP váže multimery vWF a tím dochází k jejich rychlému odstranění z plazmy a ke zvýšené spotřebě destiček. Vzniká lehká trombocytopenie a v obvodové krvi se nachází velké destičky. Laboratorní nález je prakticky totožný s typem IIb u vW nemoci.(1)

## **DEFEKTY OSTATNÍCH FAKTORŮ**

Jsou to velmi vzácné většinou autosomálně recesivně dědičné choroby. Stupeň krvácení závisí na stupni poklesu koagulační aktivity faktoru. Při výrazném poklesu aktivity jsou nemocní

postižení těžkými krvácivými projevy. Při vyšších aktivitách většinou krvácivé projevy chybí nebo jsou jen velmi mírné.(1)

### **Defekty fibrinogenu**

- chybění funkčního fibrinogenu – afibrinogenémie – velmi vzácné onemocnění, zejména v mladším věku končí fatálně
- snížená hladina fibrinogenu v plazmě – hypofibrinogenémie
- pozměněná funkce molekuly fibrinogenu – dysfibrinogenémie

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas
- TT prodloužený čas
- Fibrinogen – snížená hladina nebo chybí

*Léčba:* přípravky lidského fibrinogenu nebo čerstvě zmraženou plazmou

### **Defekt faktoru II**

Jde o autosomálně recesivně vrozené onemocnění s poruchou molekuly protrombinu.

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas
- Snížená hladina protrombinu

### **Defekt faktoru V**

Jde o autosomálně recesivně vrozené onemocnění z nedostatku FV

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas
- Snížená hladina FV

### **Defekt faktoru VII**

Jde o autosomálně recesivně vrozené onemocnění z nedostatku FVII. Objevuje se náchyllost ke krvácení ze sliznic – v podobě krvácení z nosu, u žen jako nadměrné menstruační krvácení

*Laboratorní nález:*

- PT prodloužený čas
- Snížená hladina FVII

### **Defekt faktoru X**

Jde o autosomálně recesivně dědičné onemocnění z nedostatku FX.

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas
- Snížená hladina FX

### **Defekt faktoru XI**

Jde o autosomálně recesivně dědičné onemocnění z nedostatku FXI. Dříve nesprávně označován jako hemofilie C. Krvácivé projevy mírné, choroba postihuje i ženy. V našich podmínkách se prakticky nevyskytuje.

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- Snížená hladina FXI

*Léčba:* podávání čerstvé plazmy

### **Defekt faktoru XII**

Nedochází k projevům zvýšené krvácivosti, neboť krevní destičky mohou aktivovat FXI přímo na svém povrchu. Tyto stavy nevyžadují léčbu.

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- Test konzumpce protrombinu zkrácený čas
- Snížená hladina FXII

### **Vrozený defekt faktoru XIII**

Jde o autosomálně recesivní dědičné onemocnění z nedostatku FXIII – projevuje se jen u homozygotů. Krvácení se objevuje opožděně (až po 24 hodinách). Heterozygoti nebývají většinou výrazně poškozeni jen v ojedinělých případech se u žen mohou objevit spontánní potraty. Podle toho, které podjednotky jsou narušeny dělí na 3 typy:

- Typ I – kombinovaný deficit podjednotek A i B
- Typ II - chybí podjednotka A
- Typ III – chybí podjednotka B

*Příčina onemocnění:* nestabilizované fibrinové koagulum podléhá odbourávání plasminem dříve, než dojde k zahojení rány. Dochází k rozpadu rány a ke komplikovanému hojení.

*Laboratorní nález:* - snížená hladina FXIII  
- ostatní koagulační testy bývají normální

*Léčba:* převody koncentráту FXIII (1)

### **2.1.3.2. Získané koagulopatie**

Na rozdíl od vrozených se získané koagulopatie vyznačují snížením ne jednoho, ale zpravidla celé skupiny koagulačních faktorů.

Jsou provázány poruchami jaterních funkcí, poruchy střevní resorpce, poruchy transportu žluče nebo některé otravy. Jsou častější než koagulopatie vrozené. U těchto stavů je možné vhodnou léčbou základního onemocnění dosáhnout u většiny nemocných vymizení příznaků koagulopatie.

### **Poruchy resorpce a využití vitamínu K**

Vedou k nedostatečné syntéze koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. K vitamín se podílí na tvorbě faktorů II, VII, IX, XI. Nedostatečná syntéza faktorů závislých na vit. K v jaterní buňce může být nejčastěji způsobena:

- destrukcí nebo jiným poškozením jaterní buňky
- poruchou transportu K vitamínu při obstrukční žloutence
- poruchou resorpce K vitamínu ve střevě

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas

*Léčba:* U krvácivého stavu provázejícího těžká hepatocelulární postižení, kdy je nutná rychlá úprava hladin koagulačních faktorů, je výhodnější substituce koagulačních faktorů transfúzními přípravky. U malabsorpčního syndromu a biliárního ikteru se podává K vitamín.(1)

### **Autoimunní a alloimunní koagulopatie**

U některých onemocnění většinou interního charakteru, mohou někteří jedinci vytvořit protilátku proti některému z vlastních koagulačních faktorů. Mluvíme pak o přítomnosti cirkulujícího antikoagulans. Jako cirkulující antikoagulans se označují látky proteinové povahy, vesměs imunoglobuliny třídy IgG, které omezují funkční schopnost koagulačních faktorů. Nejvíce se vyskytují u nemocných se systémovým onemocněním pojiva, u myelomu a lymfoproliferativních chorob. Inhibiční účinek může být namířen proti kterémukoliv koagulačnímu faktoru. Nemocní v přítomnosti těchto imunoglobulinů mají krvácivé projevy různé intenzity, od snadné tvorby modřin, až po krvácení, které se objevuje po chirurgických výkonech.(1)

*Laboratorní nález:*

- APTT prodloužený čas
- PT prodloužený čas
- TT prodloužený čas

*Léčba:* Tato skupina autoimunních koagulopatií velmi špatně odpovídá na substituční léčbu. Protilátky vyvazují příslušný funkční faktor a jeho hladina v plazmě se snižuje.

**Přidaný faktor + protilátka → faktor-protilátka**

(komplex je následně vyvázan MFS)

Terapie je závislá na koncentraci inhibitoru. Při spontánním vymizení inhibitoru není léčba nutná, jinak se využívá plazmaferézy a imunosupresivní terapie.

### **Ostatní získané poruchy koagulace**

Krvácivý stav může nastat při předávkování antikoagulancii kumarinového typu nebo při otravách některými jedy. Krvácivé stavy může vyvolat i předávkování heparinem.(1)

### **Krvácivé stavy z jiných příčin**

#### **DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE (DIK)**

Představuje získanou koagulační poruchu, při které dochází k významné aktivaci hemostázy s tvorbou nitrocévních mikrotrombů, spotřebě koagulačních faktorů, aktivaci sekundární fibrinolýzy a tendenci ke krvácení nebo významnému klinickému krvácení.

DIK se projevuje:

- Poklesem řady koagulačních faktorů a krevních destiček
- Uvolněním velkého množství trombinu, který štěpí fibrinogen. V krvi se pak objevují volné monomery fibrinu.
- Poklesem plazmatické hladiny, případně inaktivací inhibitorů krevního srážení
- Aktivací fibrinolýzy

*Příčina:* nadměrná spotřeba krevních destiček a plasmatických koagulačních faktorů po dobu chorobné aktivace hemostázy. Aktivace bývá vyvolána záněty, rozpadem tkáně, poruchou krevního oběhu.

Syndrom DIK je doprovodným jevem závažných stavů v řadě lékařských oborů. Klinicky může být němý, většinou se setkáváme s těžkými krvácivými nebo trombotickými projevy, často s obojím současně.

DIK patří k poměrně častým poruchám hemostázy. Vzniká nejčastěji při:

- těžkých infekčních onemocnění různých orgánů – poškození cévní výstelky drobných cév v nemocných orgánech vede k aktivaci srážení krve v těchto cévách a ke vzniku mikrotrombů.
- Uvolnění velkého množství tkáňového faktoru do krevního oběhu. Příčinou bývá chorobný rozpad velkého množství buněk.
- Uvolnění velkého množství fosfolipidů po narušení buňkových a nitrobuňkových membrán.

V průběhu DIK rozlišují někteří autoři 3 stádia:

- Hyperkoagulační - nemocný nemusí mít žádné potíže, mohou se objevit mikrotrombózy orgánů, ale i velké trombózy a embólie.
- Hypokoagulační - objevují se krvácivé projevy v důsledku zvýšené spotřeby faktorů.
- Aktivace fibrinolýzy - následkem aktivace koagulace, v důsledku porušení zpětnovazebných a koagulačních mechanismů, dojde k nekontrolovatelné fibrinolýze. Vyčerpají se všechny faktory a krev ztrácí schopnost se srážet – těžké krvácivé projevy

DIK může postupně procházet všemi stádii, ale může mít i akutní průběh a projevit se ihned krvácivým stavem s prakticky nesrážlivou krví. Diagnóza DIK musí být stanovena rychle, a proto všechny testy, které se k diagnostice DIK používají musí mít povahu statimových testů. Laboratorní testy, které se používají u DIK jsou testy zaměřené na zjištění aktivačního působení trombinu a plazminu.

*Léčba:* Intenzitu terapie ovlivňuje mohutnost krvácivého stavu a orgánové dysfunkce. Kauzální princip v léčbě musí být zachován.(1)

## **2.2. Trombotické a trombofilní stavy**

### 2.2.1. Trombotické stavy

Jde o chorobné stavy, charakterizované příhodami nitrocévního srážení (trombózami). Představují opak stavů krvácivých, u kterých se hemostatická rovnováha narušuje opačným směrem.(1)

*Pravděpodobná příčina:*

- v postižení cévní stěny
- v poruše hemodynamiky
- ve složení a funkci krve
  - v poruše destičkových funkcí
  - v narušení plazmatického koagulačního systému včetně inhibitorů
  - v narušení fibrinolytických mechanismů

U těchto stavů nacházíme v krevním oběhu aktivované formy činitelů hemostázy a může docházet ke vzniku drobných, či větších trombů. Trombotický stav může provázet řadu cévních onemocnění a ve svém konečném důsledku může být příčinou tromboembolytické příhody, to je stavu, při kterém dojde k uvolnění trombu a následnému ucpání některé z důležitých cév uvolněným trombem – embolem. (7) Z nejdůležitějších je to infarkt myokardu, plicní embólie a náhlá cévní příhoda mozková. Patří sem i trombózy žil, hlavně končetinových.(8)

Cévní onemocnění je dnes nejčastější příčinou úmrtí v civilizovaných zemích. Koronární tromboza, plicní embólie a onemocnění periferních cév tvoří polovinu všech úmrtí.

Hemostáza se může aktivovat v místě:

- poškození cévní stěny
- stagnujícího krevního proudu

#### *a) poškození cévní stěny*

aterosklerotická cévní stěna stimuluje krevní destičky. Dochází k jejich aktivaci a adhezi a současně k aktivaci zevního systému koagulační kaskády. Po změně konformace membránových glykoproteinů krevní destičky dochází k agregaci trombocytů s následnou tvorbou nástěnného trombu. Stabilita trombu je dána obsahem fibrinu. Nástěnné tromby ve velkých tepnách, přisedlé k defektní stěně a vystavené rychlému toku okolní krve, jsou zdrojem embolů s převažujícím obsahem agregovaných trombocytů, s krystaly cholesterolu a ateromatózní drti.(9)

K prevenci arteriálních trombóz se s výhodou využívá léčby antiagregační.

#### *b) stagnující krevní proud*

V místech krevní stagnace je naopak převažujícím mechanismem vzniku trombozy hemokoagulace. Proti ní zaměřujeme léčby antikoagulační. Stagnační tromby, bohaté na fibrin a erytrocyty, pocházejí naopak spíše ze srdce, případně ze stagnačních městek v žilách dolních končetin a pánve. Embolizují do mozku buď z levého srdce, nebo vzácně z žil velkého oběhu v případě otevřeného foramen ovale. Vzniklá koagula setrvávají po určitou dobu v místě svého vzniku, podle hemodynamických okolností se však mohou posléze uvolnit a odcestovat s proudem krve jako emboly.(10)

Rozlišujeme trombózy:

- žilní – jsou spjaty s hyperkoagulačními stavy. Při žilní trombóze dominuje především krevní stáza a hyperkoagulace v plazmatickém systému.
- Arteriální – při arteriální trombóze se uplatňuje především poškození endotelu a zvýšená agregabilita krevních destiček. (11)

Léčebná prevence těchto stavů:

- v žilním systému – nefrakcionovaný a nízkomolekulární heparin, kumariny
- v arteriálním řečišti – acetylsalicylová kyselina a další inhibitory destičkových funkcí.(1)

### **2.2.1.1. Venózní trombózy**

*Příčiny vzniku:*

- snížená hladina inhibitorů krevního srážení
- únik tkáňového faktoru do krevního oběhu může vyvolat vznik trombu
- zpomalení cirkulace krve žilním řečištěm může přispět k aktivaci nitrocévního srážení krve
- hluboké a rozsáhlé poškození krevních kapilár
- rozpad cévního endotelu vyvolaný bakteriemi, či jinými toxiny

Trombotická mikroangiopatie má za následek přerušení cirkulace v postižené oblasti. Vznikají-li tromby v kapilárách u většího počtu tkání a orgánů, hovoříme o DIK.

Získané rizikové faktory venózní trombózy:

- věk nad 45 let

- obezita
- velké operace a operace ortopedické
- poranění včetně popálenin
- imobilizace
- nádorová onemocnění
- tromboembolická nemoc
- varixy
- kouření
- hormonální léčba
- těhotenství (1)

### 2.2.1.2. Arteriální trombózy

Při vzniku arteriální trombózy byla stěžní úloha připisována ateromatózním změnám stěny cévní.

Stádia aterosklerotického procesu:

- zvýšené vystavení stěny cévní chemickým nebo biologickým vlivům
  - z chemických vlivů přispívají k poškození endotelu: vyšší hladina LDL a homocysteinu, tabákový kouř, nedostatek kyslíku v organismu
  - z biologických vlivů postihuje endotel cytomegalovirus a některé další infekce
- porucha funkce a poškození endotelu
- vznik pěnových buněk z monocytů a makrofágů a tvorba aterosklerotického plátu
- porušení stability a prasknutí plátu

Tvorba trombu na roztrženém ateromovém plátu představuje hlavní patogenetický mechanismus vzniku akutních koronárních syndromů – infarktu myokardu (IM) a angíny pectoris.

- IM je důsledkem úplného uzávěru koronární arterie
- Angina pectoris je převážně způsobena tvorbou trombu na cévní stěně s neúplným uzávěrem koronární arterie. Dochází k zúžení průsvitu arterie, ne k jejímu uzávěru.

Klíčovou roli při vzniku koronárního trombu hraje tkáňový faktor (TF).(1)

#### Mechanismus vzniku trombu

V tepenném řečišti je odlišný od tvorby hemostatické zátky. Vznik arteriálního trombu probíhá následovně:

1. adheze destiček
2. aktivace a kontrakce destiček
3. adherence k rozpoznaným tromboaktivním substrátům poškozené části arteriální cévní stěny
4. rozprostranění destiček na poškozeném cévním povrchu
5. agregace dalších přilehlých destiček
6. aktivace koagulační kaskády
7. vznik bílého trombu tvořeného převážně krevními destičkami – překrývá vrstvy nejbližší k poškozené cévní stěně
8. vychytávání erytrocytů, neutrofilů a ojediněle monocytů v dalších vrstvách vznikajícího červeného trombu (1)

### 2.2.2. Trombofilní stavy



Trombofílie je vrozená nebo získaná porucha hemostatického mechanismu, která je pravděpodobnou příčinou zvýšené tendence k trombóze.

Rozlišujeme trombofilní stavy:

- vrozené (kongenitální)
- získané (sekundární)

### **2.2.2.1. Vrozené trombofilní stavy**

Během posledních 30 let bylo zjištěno celkem 7 genetických faktorů spojovaných se zvýšeným rizikem venózní trombózy :

- Dysfibrinogémie
- Rezistence na aktivovaný protein C (APC-R)
- Deficience antitrombinu
- Deficience proteinu C
- Deficience proteinu S
- Mutace protrombinu
- Homocystein
- Některé další polymorfismy vedoucí k arteriální nebo venózní trombóze

#### **Rezistence na aktivovaný protein C (APC-R)**

Představuje nedostatečnou nebo vůbec žádnou odpověď na aktivovaný protein C. Popisuje tedy odolnost koagulačního systému vůči inhibičnímu vlivu proteinu C na koagulačně aktivní faktory Va a VIIIa.(12)

*Vrozená APC-R* může být vyvolána:

- jednobodovou mutací genu pro koagulační faktor V
- postižení dnes neznámým defektem

#### **FAKTOR V-LEIDEN**

Geneticky se u postižených nachází mutace faktoru V. Jde o bodovou mutaci v exonu 10 genu kodujícím F V, kde v pořadí nukleotidů dochází k záměně G za A ( vzniklý triplet kóduje v pozici 506 místo AMK argininu glutamin)

#### **CAMBRIDGE MUTACE**

Jde o jednobodovou mutaci faktoru V, který má v pozici 306 místo aminokyseliny argininu threonin.

#### *Získaná APC-R*

Nastává v důsledku stavů, které způsobují dysbalanci mezi prokoagulačními a antikoagulačními proteiny hemostázy ovlivňující reakce používaných laboratorních vyšetření. Získaná APC-R je provázena stejným rizikem vzniku trombózy a klinické projevy se podobají klasické APC-R.

#### *Laboratorní stanovení APC-R*

- funkční testy (koagulační, chromogenní substráty)
- vyšetření genotypu (1)

#### **Hyperhomocysteinémie**

Porucha spojená s homocysteinem se projevuje zvýšenou hladinou homocysteinu v krvi – hyperhomocysteinémií.

Hyperhomocysteinemie může být:

- vrozená
- získaná

Vrozená hyperhomocysteinemie je vyvolána většinou přítomností mutované termolabilní formy. Z metabolismu vyplývá že hyperhomocysteinemie může být způsobena:

- a) deficitem nebo sníženou aktivitou některých enzymů
- b) deficitem vitamínů – vitamíny skupiny B jsou kofaktory těchto enzymů (1)

### 2.2.2.2. Získané trombofilní stavy

#### **Antifosfolipidový syndrom (APS)**

Je charakterizován přítomností venózních i arteriálních trombóz v mikrocirkulaci, předčasně ukončených těhotenstvích a trombocytopenie v přítomnosti antifosfolipidových protilátek. Tyto látky, významně a různým způsobem zasahují do procesu krevního srážení a výsledkem tohoto působení bývá zpravidla trombofilie.

U APS se vytváří protilátky proti negativně nabitým fosfolipidovým povrchům, proteinům vázajícím fosfolipidy nebo proteinům v případě, že fosfolipidy nejsou přítomny.(1)

Mechanismy účinku

- APA se napojují na fosfolipidové složky protrombinového komplexu koagulační kaskády, tím vzniká hyperkoagulační stav.
- APA zabraňují uvolňování kyseliny arachidonové z endotelu krevních cév, což vede ke snížení tvorby prostacyklinu, zvýší se agregace destiček a dochází k následné trombóze.
- APA zvyšují možnost trombózy inhibicí účinku prekalikreinu a následné poškození fibrinové clearance.
- APA inhibují působení trombomoduliny při aktivaci proteinu C trombinem, a tím se ztrácí zpětnovazebná inhibice koagulace.
- Přímé poškození trombocytů protilátkami typu Lupus antikoagulans, což vede ke zvýšení jejich adhezivní schopnosti a následně k trombóze.

Poměrně vzácný je tzv. Katastrofický APS, u kterého dochází v důsledku nezvládnutelné trombofilní tendence k akutnímu stavu s obrazem multiorgánového selhání.

*Laboratorní diagnostika:* Je založena na kombinaci koagulačních laboratorních testů závislých na fosfolipidech a ELISA testech.

*Klinická interpretace:* Tvorba protilátek může být vyvolána léky, bakteriální a virovou infekcí. Velmi často se APS zjišťuje u nemocných s revmatickým onemocněním.

*Léčba:* Snahou je co nejrychleji odhalit diagnózu a snížit koagulační potenciál, aby se co nejrychleji eliminovala rizika spojená s tímto syndromem. K léčbě se používá kortikosteroidů, orální antikoagulantia, antiagregační léky nebo heparin.

## 3. Laboratorní vyšetření v hemostáze

Laboratorní vyšetření následuje po zjištění rodinné a osobní anamnézy nemocného, kde se musíme cíleně zaměřit na krvácivé a trombotické projevy po řádném klinickém vyšetření. Používáme ho pro zjištění příčiny akutního či chronického krvácení nebo pro určení nebezpečí nadměrného krvácení před operací, ke stanovení či upřesnění diagnózy, nebo ke kontrole antikoagulační léčby.

Laboratorní vyšetření provádíme různými způsoby. Ke stanovení aktivity faktorů používáme metody *koagulační, nefelometrické, turbidimetrické, fotometrické, imunologické* ....

K základnímu vyšetření se používají většinou koagulační metody.

### 3.1. Dělení koagulačních testů

**Testy globální** – popisují celý srážecí proces (v naší laboratoři se žádný z testů už neprovádí)

**Testy skupinové** – popisují určitou část koagulačního děje (v naší laboratoři se z této skupiny testů provádí tromboplastinový čas dle Quicka, aktivovaný parciální tromboplastinový čas)

**Testy specifické** - stanovuje se jeden s koagulačních činitelů (v naší laboratoři stanovujeme fibrinogen metodou dle Clause)(2)

Bliže se budu věnovat pouze testům, které provádíme u nás v laboratoři.

#### 3.1.1. Tromboplastinový čas dle Quicka – protrombinový test PT

Základní koagulační test monitorující zevní koagulační systém (F II,V,VII,X a fibrinogen)

**Princip:**

Po přidání tkáňového tromboplastinu s  $Ca^{2+}$  k testované citrátové plazmě závisí rychlost tvorby fibrinového vlákna na faktorech zevního koagulačního systému.(2)

**Reagencie:**

- *Rekombinantní PT reagencie* – obsahují : rekombinantní tkáňový faktor, ionty  $Ca^{2+}$ , fosfolipidy, pufr a stabilizátory.
- *Tkáňové tromboplastiny* – obsahují: relativně málo čištěný extrakt z tkání bohatý na tkáňový faktor a ionty  $Ca^{2+}$
- *Kombinované tromboplastiny* – obsahují: tkáňový tromboplastin( např. z hovězího mozku ředěný ve fibrinogenové frakci),obvykle obsahují absorbovanou hovězí plazmu a ionty  $Ca^{2+}$ .Tyto preparáty se většinou využívají při antikoagulační terapii.(1)

**Fyziologické hodnoty:**

Hodnoty kontrolní plazmy 12-15sekund

Hodnota kontrolní plazmy  $\pm 20\%$

**Abnormální hodnoty PT se nachází:**

- U vrozených nebo získaných nedostatečností faktorů II,V,VII,X a fibrinogenu
- Při orální antikoagulační léčbě
- Při nedostatku vitamínu K
- U jaterních nemocí
- Jsou-li přítomny autoprotilátky proti faktorům a lupus antikoagulans (1)

#### 3.1.2. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas APTT

Základní koagulační test monitorující vnitřní koagulační systém  
(F II,V,XII,XI,IX,VIII, fibrinogen, prekalikrein, HMWK) (2)

**Princip:**

Přidáním parciálního tromboplastinu – kefalínu a  $Ca^{2+}$  dochází k aktivaci koagulačního systému tzv. vnitřní cestou. Rychlost tvorby fibrinového vlákna závisí na koncentraci faktorů vnitřního systému.(2)

**Reagencie:**

- *kontaktní aktivátory* – zahrnují: negativně nabitě povrchy, jako jsou kaolin, křemičitany, elagová kyselina, polyfenoly nebo sulfatidy kombinované s kaolinem
- *fosfolipidy* – zahrnují: syntetické fosfolipidy, fosfolipidy izolované ze zvířecích tkání nebo fosfolipidy z rostlin.
- $Ca^{2+}$  - důležitou úlohu může hrát i molarita roztoku chloridu vápenatého

**Fyziologické hodnoty:**

Hodnoty kontrolní plazmy 28-42 sekund podle použitého systému

Hodnota kontrolní plazmy  $\pm 10\%$

**Abnormální hodnoty APTT:**

*Zkrácené časy:*

- trombotické stavy

*Prodloužené časy:*

- U vrozených nebo získaných nedostatečností faktoru VIII
- Nedostatečnost faktorů IX, XI, případně i dalších, vyjma faktory VII a XIII
- Terapie nefraciovaným heparinem, hirudinem a aprotininem
- Dysfibrinogémie a afibrinogémie (1)

### 3.1.3.Stanovení koncentrace fibrinogenu dle Clause

**Princip:**

Ředěná vyšetřovaná plazma je inkubována s nadbytkem trombinu. Čas potřebný k tvorbě fibrinového vlákna je v tomto uspořádání závislý pouze na koncentraci fibrinogenu.(2)

**Reagencie:**

- *Trombin* – lyofilizovaný lidský trombin, titrovaný, s kalciem a inhibitorem heparinu.
- *Unicalibrátor* – používáme pro kalibraci

**Fyziologické hodnoty .**

V rozmezí 2-4g . Hodnoty se mírně zvyšují s přibývajícím věkem.

**Patologické hodnoty:**

*Snížené hodnoty:*

- vrozená hypofibrinogémie a afibrinogémie
- dysfibrinogémie
- těžké poruchy jaterního parenchymu
- při zvýšené spotřebě u DIC
- u trombolytické léčby, kdy probíhá fibrinogenolýza

*zvýšené hodnoty:*

- fibrinogen je proteinem akutní fáze
- mění se při různých stavech jako je těhotenství, při zánětech, nádorech, stavy po operaci ....(1)

## 4.STANOVENÍ PROTROMBINOVÉHO ČASU (PT) A AKTIVOVANÉHO PARCIÁLNÍHO TROMBOPLASTINOVÉHO ČASU (APTT)

#### **4.1. Nedodržení správného poměru protisrážlivého činidla a krve při odběru**

Cílem je zjistit, zda nedodržení správného poměru protisrážlivého činidla s krví ovlivňuje výsledek protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

##### **4.1.1. Použitý materiál**

- čerstvě odebraný biologický materiál od 10-ti různých pacientů ( do skupiny vzorků byli zařazeni pacienti zdraví, léčeni dikumarinovými preparáty s různými koagulačními defekty )
- vz.č.1 - muž ve věku 45 let – léčený warfarinem
- vz.č.2 – zdravá žena ve věku 30 let – předoperační vyšetření
- vz.č.3 - muž ve věku 63 let – blíže neurčené vady koagulace
- vz.č.4 – zdravé dítě ve věku 10 let – předoperační vyšetření
- vz.č.5 – žena ve věku 42 let – léčena lvarinim
- vz.č.6 – muž ve věku 35 let – léčený warfarinem
- vz.č.7 – žena ve věku 53 let – blíže neurčené vady koagulace
- vz.č.8 – zdravé dítě ve věku 12 let – předoperační vyšetření
- vz.č.9 – muž ve věku 58 let – blíže neurčené vady koagulace
- vz.č.10 - muž ve věku 84 let – léčený lvarinim
  
- 40 odběrových zkumavek FL MEDICAL – LOT SA050236 s 0,25ml tri- sodium citrate – protisrážlivé činidlo
- automatický koagulometr – Sysmex Ca 500  
výrobce: SYSMEX CORPORATION  
1-5-1 WAKINOHAMA – KAIGANDORI  
JAPONSKO
  
- reagencie – Dade Behring – Dade acetin FS activated PTT reagent –LOT 537222
  - Calcium Chloride Solution – LOT 536875
  - Thromborel S – LOT 545124
- promývací roztok- CA CLEAN I – LOT A6044
  - CA systém puffer – LOT 5277111

##### **4.1.2. Pracovní postup**

- Od každého pacienta byly odebrány čtyři vzorky krve do 0,5ml citrátu v různém poměru (1 díl citrátu : 9 dílů krve, 1:7, 1:5, 1:3 ).
- Vzorky byly zcentrifugovány při 3400ot. po dobu 10 minut.
- Na automatickém koagulometru Sysmex Ca500 byly do půl hodiny stanoveny hodnoty PT a APTT ve všech vzorcích.

##### **Princip měření analyzátoru:**

System používá fotooptický postup detekce koagulace.

Pomocí červeného světla (660nm), které prochází směsí vzorku a reagencie, mohou být detekovány změny v intenzitě rozptýleného světla. Změnou fibrinogenu na fibrin dochází k nárůstu zákalu a tím i k nárůstu intenzity rozptýleného světla. System měří koagulační čas na základě změny rozptýleného světla, která je vyvolána nárůstem zákalu měřeného vzorku. Světelný paprsek emitovaný LED je vzorkem odražen a rozptýlen. Fotodioda absorbuje procházející světlo a mění je na elektrický signál. Mikroprocesor tyto signály sleduje a počítá z nich koagulační čas

vzorku. Inkubovaná plasma se rychle smíchá s reagensy. Ihned po smíchání je intenzita rozptýleného světla slabá. S postupující koagulací narůstá zákal vzorku a intenzita rozptýleného světla silně narůstá. Po ukončení koagulace se intenzita rozptýleného světla stabilizuje. Systém ukládá změny v intenzitě rozptýleného světla a z naměřených dat sestrojí koagulační křivku. Koagulační čas je pak měřen v určitém bodě koagulační křivky.(3)

- Jednotlivé výsledky byly porovnány a graficky vyhodnoceny.

#### 4.1.3. Výsledky měření

- hodnoty PT u nás v laboratoři 10 – 15 s
- hodnoty APTT u nás v laboratoři 21 – 32 s
- Se snižujícím se množstvím krve k danému množství citrátu se zvyšuje hodnota PT a APTT viz tab.4.1.3.1. a 4.1.3.2.
- V grafu 4.1.3.3. a 4.1.3.4. jsou výsledky měření znázorněny.

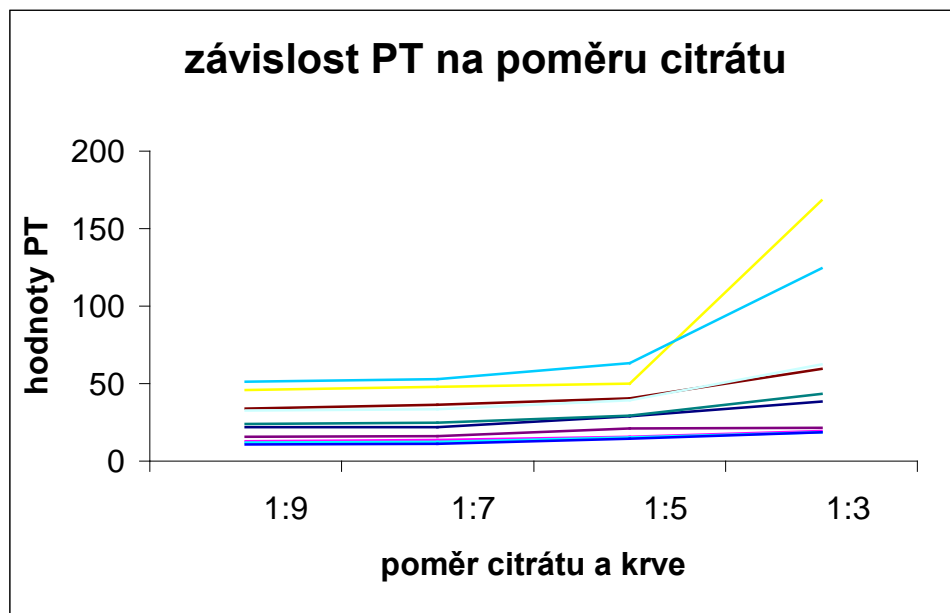
##### 4.1.3.1. Tabulka naměřených hodnot protrombinového času

Poměr citrátu a krve	1:9	1:7	1:5	1:3
Vzorek č. 1	21,7	22,0	28,8	38,4
Vzorek č. 2	13,0	13,8	15,6	19,5
Vzorek č. 3	45,8	47,8	49,9	168,1
Vzorek č. 4	11,9	12,6	15,1	18,6
Vzorek č. 5	15,8	16,0	20,9	21,3
Vzorek č. 6	33,7	36,3	40,6	59,6
Vzorek č. 7	24,0	24,6	29,2	43,5
Vzorek č. 8	10,8	11,2	14,6	18,4
Vzorek č. 9	51,3	52,8	63,4	124,2
Vzorek č. 10	32,8	33,4	39,4	62,4

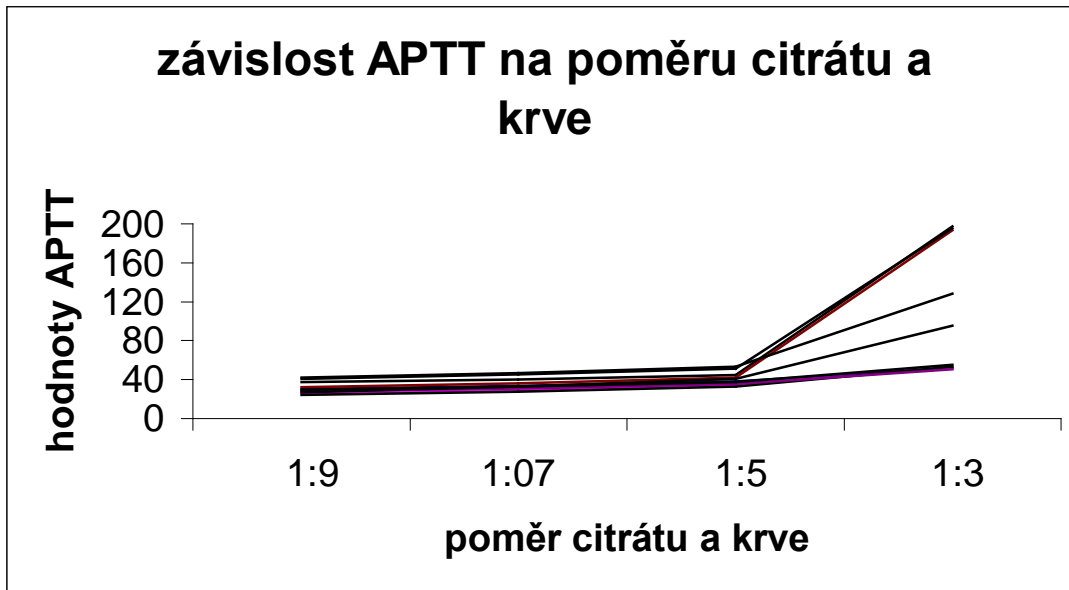
##### 4.1.3.2. Tabulka naměřených hodnot APTT

Poměr citrátu a krve	1:9	1:7	1:5	1:3
Vzorek č. 1	30,5	33,5	38,3	52,1
Vzorek č. 2	26,2	29,5	34,6	51,8
Vzorek č. 3	37,2	40,3	45,0	197,1
Vzorek č. 4	24,6	27,8	33,2	53,4
Vzorek č. 5	28,3	30,8	35,5	50,6
Vzorek č. 6	32,4	36,2	42,3	193,6
Vzorek č. 7	40,6	45,3	51,6	195,6
Vzorek č. 8	29,8	33,1	37,2	55,3
Vzorek č. 9	42,4	46,9	53,2	128,6
Vzorek č. 10	26,8	32,8	40,5	95,6

4.1.3.3. Grafické znázornění naměřených PT v závislosti na poměru citrátu a krve



4.1.3.4. grafické znázornění naměřených hodnot APTT v závislosti na poměru citrátu a krv



## 5.DISKUZE



Velmi často se v naší laboratoři stává, že materiál odebraný na jiném pracovišti neodpovídá požadavkům daného vyšetření. Proto jsem se rozhodla zaměřit se na tento problém ve své bakalářské práci. Zaměřila jsem se tedy nedodržení správného poměru protisrážlivého činidla a krve při odběru na koagulační vyšetření. V naší laboratoři jsem nechala jsem tedy odebrat 10-ti pacientům po čtyřech zkumavkách krve s různým poměrem citrátu a krve. Do skupiny vzorků byli zařazeni pacienti zdraví, léčeni dikumarinovými preparáty ( warfarin, lamarin) a s různými koagulačními defekty. Správný poměr krve a citrátu při koagulačním vyšetření je 1 díl citrátu a 9 dílů krve. V našem případě tedy 0,5ml citrátu a 4,5ml krve. Abychom dosáhli nižšího poměru bylo do zkumavek s 0,5ml citrátu postupně odebíráno méně krve. A to 3,5 ml krve v poměru 1:7, 2,5ml krve v poměru 1:5 a 1,5ml krve v poměru 1:3.

Jak je vidět z výsledků je velice důležité tento poměr dodržovat.

Hodnota PT by se u nás v laboratoři měla pohybovat u zdravých jedinců v rozmezí 10-15s a u pacientů léčených dikumariny je optimální rozmezí 24 – 37s.

Hodnota APTT by se měla pohybovat v rozmezí 21-32s .

Například vzorek č.2 je zdravý pacient u kterého je sice hodnota času při poměru 1:7 ještě fyziologická, ale při nižším poměru se čas PT dostává do hodnot patologických. Dále pak například vzorek č. 6 – pacient léčený warfarinem, u kterého se má hodnota PT pohybovat v rozmezí 24-37s vidíme, že hodnota PT při poměru 1:7 je ještě v doporučeném rozmezí, ale hodnota při poměru 1:5 již toto rozmezí překračuje. Je proto velice důležité správně odebrat vzorek, protože podle výsledné hodnoty PT pak lékař řídí a upravuje léčbu pacienta. Když se podíváme na vyšetření APTT, které je například velmi důležité jako předoperační vyšetření u dětí před vyjmutím mandlí jako představuje vzorek č. 4. Opět vidíme že při snižujícím se poměru citrátu a krve se prodlužuje čas APTT což by znamenalo zvýšenou krvácivost.

Z výsledků je patrné, že poměr 1:7 by jsme mohli ještě tolerovat, při poměru 1:5 už výsledek ve většině případů nevyhovuje a hodnota při poměru 1:3 by rozhodně neměla být laboratoří vydána. Chtěla bych tedy apelovat na všechny sestry, aby dodržovaly správný poměr krve k obsahu citrátu ve zkumavce a zároveň na laboranty, aby si řádně prohlédli materiál, který přijímají, aby se zabránilo případné falešně vysoké hodnotě PT nebo APTT , která by mohla ovlivnit lékaře v určení správné diagnózy a zvolení vhodné léčby.

## 6.ZÁVĚR

Díky dostupné literatuře se podařilo vytvořit jednoduchý přehled základních nemocí vyvolaných poruchami hemostázy jako jsou krvácivé poruchy a koagulopatie, trombotické a trombofilní stavy.

Z výsledků pilotní práce je patrné, že je velmi důležité dodržovat při odběru na koagulační vyšetření správný poměr citrátu a krve. Při snižujícím se množství krve k danému množství citrátu se zvyšuje hodnota protrombinového času a aktivovaného parciálního tromboplastinového času. Nesprávný výsledek vydaný laboratoří může poškodit pacienta v léčbě i v určení diagnózy.

A – adenin

APA – antifosfolipidové protilátky

APC-R – rezistence na aktivovaný protein C

APS – antifosfolipidový syndrom

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test

DIK – diseminovaná intravaskulární koagulopatie

G – guanin

GIT – Gastrointestinální trakt

GP – glykoprotein

HIT – Heparinem indukovaná trombocytopenie

IM – infarkt myokardu

ITP – Idiopatická trombocytopenická purpura

MFS – monocytomakrofágový systém

PT – protrombinový čas

SLE – systémový lupus erythematodes

TXA<sub>2</sub> – Tromboxan A<sub>2</sub>

vWF – von Willebrandův faktor

## 8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Pecka M.,Laboratorní hematologie v přehledu-Fyziologie a patofyziologie hemostázy,FINIDIR,s.r.o.,Český Těšín,2004,s.153-205
- 2.Matýšková M.,Zavřelová J.,Hrachovinová I.,Hematologie pro zdravotní laboranty,2.díl Krevní srážení ,vydal institut pro další vzdělávání v Brně,1999
- 3.Uživatelský manuál Sysmex Corporation 2004 ( str 13-14 )
4. George, J. N.:Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Practice Guideline: Blood 88, 1996(a), s. 3-40
5. Lichtin, A.: The ITP Practice Guideline. Blood 88, 1996, s.1-2
6. Cahill, M.R., Colvin, B.T.: Haemophilia Postgrad. Med. J.. 73, 1997, s.201-206
7. Alving, B.M.: The hypercoagulable states. Hosp. Pract. 28, 1993, č.2, s. 109-114
8. Tabernero, M.D.,Tomas, J. F., Alberca, I. Et Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. Am. J. Hematol., 36, 1991, č.4, s. 249-254
9. Topol, J. E. et al : For the EPIC Investigator Group. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin blockade with percutaneous coronary intervention. JAMA 278, 1997, s. 479-484
10. Rodgers, G.: Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. Faseb, J. 2, 1998, s. 116
11. Alving, B. M.: The hypercoagulable states. Hosp. Pract. 28, 1993, č. 2, s.109-114
12. Poort, S. R., Rosendall, F. R., Reitsma, P. H.,Bertina, R. M.: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 88, 1996, s. 3698-3703

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi pomohli s touto bakalářskou prací.

Mé poděkování patří především Doc. Vladimíru Semeckému za věcné připomínky a odborné vedení celé práce dále Ing. Josefu Weymanovi za podporu, poskytnuté materiály a umožnění praktické části této práce.

## **Souhrn**

Medicína zná celou řadu vrozených a získaných poruch krevní srážlivosti, které negativně ovlivňují systém hemostázy. Tato práce zahrnuje stručný přehled základních koagulačních poruch a jejich příčin. Experimentální část je zaměřena na sledování závislosti poměru protisrážlivého činidla a krve na hodnotě protrombinového času (PT) a aktivního parciálního tromboplastinového času (APTT). PT a APTT jsou základní koagulační testy, které provádíme u nás v laboratoři. Na výsledku PT a APTT závisí správné určení diagnózy a léčba pacienta. Z výsledků práce je patrné, že je velmi důležité tento poměr dodržovat. Nesprávný výsledek vydaný laboratoří může poškodit pacienta. Práce by měla upozornit na důležitost správného odběru a apelovat na zdravotní sestry, aby dodržovaly předepsaný poměr krve k obsahu protisrážlivého činidla ve zkumavce a zároveň na laboranty, aby si řádně prohlédli materiál, který v laboratoři přijímají.

## **Summary**

The medicine knows a lot of series congenital and acquired defects of blood coagulation, which negatively influence haemostasis system. This bachelor's work includes a brief view of basic coagulate defects and its causes. The experimental part is aimed at watching of dependence the ratio anticoagulation reagent and blood on value of protrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). PT and APTT are the basic coagulation tests, which we assess at laboratory. On results PT and APTT depend correct diagnose and treatment of patient. From results of this study is evident, that is very important to observe this ratio. The incorrect result, which is pronounced by laboratory can harm the patient. This work should warn about an importance of correct taking blood and appeal to every nurse to observe prescribed ratio of blood with a volume of anticoagulation reagent in tube and at the same time appeal to a laborants to inspect completely materials, which they receive in laboratory.