

Diagnostyka przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)

Diagnosis of the prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT)

Krzysztof Chojnowski¹, Maria Podolak-Dawidziak², Jerzy Windyga³

¹Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna we Wrocławiu

³Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) należy do podstawowych badań hemostazy. Wskazania do jego oznaczenia obejmują przede wszystkim przedoperacyjną ocenę hemostazy, podejrzenie skazy krwotocznej i monitorowanie leczenia heparyną. Do najczęstszych przyczyn przedłużenia aPTT należą niedobory czynników krzepnięcia, inhibitory krzepnięcia i błędy przedanalizyczne i analityczne. W pracy omówiono mechanizmy związane z nieprawidłowym wynikiem pomiaru aPTT oraz przedstawiono postępowanie mające na celu wyjaśnienie przyczyny jego przedłużenia.

Słowa kluczowe: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas protrombinowy, niedobory czynników krzepnięcia, nabyte inhibitory krzepnięcia

Hematologia 2010; 1: 81–86

Abstract

The aPTT is one of the most widely used global tests for blood coagulation. Indications for ordering aPTT include preoperative hemostasis screening, initial evaluation of hemorrhage and monitoring of heparin administration. The most common causes of aPTT prolongation are deficiencies or inhibitors of clotting factors. An unexpectedly prolonged aPTT is quite often connected with artifactual causes. In this paper we review the essential factors affecting aPTT results and provide a practical approach to the evaluation of a prolonged aPTT.

Key words: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, coagulation factor deficiencies, acquired inhibitors of coagulation

Hematologia 2010; 1: 81–86

Wstęp

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) należy do podstawowych badań służących do oceny hemostazy. Dlatego jest rutynowo oznaczany u osób z podejrzeniem skazy krwotocznej, u pacjentów przed zabiegiem operacyjnym oraz u chorych leczonych niefrakcjonowaną heparyną. Może być również wykorzystywany do kontroli substytucyjnego leczenia hemofilii oraz jako badanie przesiewowe w diagnostyce antykoagulantu tocznia (LA, *lupus anticoagulant*).

Historia

W 1953 roku Robert Langdell, Robert Wagner i Keneth Brinkhous z Uniwersytetu Północnej Karoliny (Stany Zjednoczone) wprowadzili do diagnostyki hemofilii czas częściowej tromboplastyny (PTT, *partial thromboplastin time*). Było to przełomowe wydarzenie usprawniające diagnostykę zarówno wrodzonych, jak i nabytych defektów krzepnięcia. Pojęcie częściowej tromboplastyny odnosiło się do zastosowanego przez badaczy odczynnika — kefaliny, która nie korygowała defektu krzepnięcia krwi pobranej od chorych na hemofilię. Jednak na wynik PTT znacząco wpływały warunki aktywacji osocza poprzez kontakt z różnymi „obcymi” powierzchniami. Problem ten rozwiązali Samuel Rapaport i Robert Proctor, stosując metodę maksymalnej aktywacji osocza, dodając do niego mieszaninę kefaliny i zawiesiny kaolinu [1].

Zasada pomiaru aPTT

Miarą aPTT jest czas krzepnięcia osocza po maksymalnej aktywacji czynników XI i XII w obecności stałych stężeń fosfolipidu. Badanie jest wykonywane w osoczu ubogopłytkowym, do którego dodaje się roztwór fosfolipidu (np. kefalinę lub fosfatydy pochodzące z soi) i zawiesinę aktywatora wewnątrzpochoźnego szlaku krzepnięcia (np.: kaolin, celit, kwas elagowy). Po 3–5 minutach inkubacji mieszaniny w temperaturze 37° C dodaje się chlorek wapnia i mierzy czas do momentu powstania fibryny. Zakres wartości referencyjnych aPTT zależy od stosowanych odczynników oraz aparatury, w której dokonuje się pomiaru czasu krzepnięcia. Każde laboratorium powinno określić własne normy aPTT, oddzielnie dla dorosłych i dzieci, na podstawie wyników u zdrowych ochotników [2, 3]. U dzieci aPTT jest zwykle dłuższy niż u osób dorosłych, a wraz z wiekiem istnieje tendencja do skracania się tego czasu krzepnięcia.

Tabela 1. Czulość czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w izolowanych niedoborach czynników krzepnięcia

Table 1. Sensitivity of activated partial thromboplastin time (aPTT) in isolated clotting factor deficiency

Wielkocząsteczkowy kininogen, prekalikreina, czynniki: XII, XI, IX, VIII	30–50 j./dl
Czynniki X, V, II	10–25 j./dl
Czynnik XIII	Nie dotyczy
Czynnik VII	Nie dotyczy
Fibrynogen	80 mg/dl

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji służy do oceny sprawności wewnątrzpochoźnego szlaku krzepnięcia i wspólnej drogi. Jest on zatem czuły na niedobór wszystkich osoczkowych białek krzepnięcia krwi, z wyjątkiem czynników VII i XIII. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji jest szczególnie czuły na niedobory czynników wewnątrzpochoźnego szlaku krzepnięcia — czynnika XII, prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu, czynników VIII, IX i XI. Do przedłużenia aPTT prowadzi zmniejszenie aktywności jednego z tych czynników krzepnięcia poniżej 20–50% normy, zależnie od czulości stosowanych odczynników (tab. 1) [4]. Największe wartości aPTT stwierdza się przy niedoborach czynników kontaktu — czynnika XII, prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu.

Przyczyny przedłużonego aPTT

Przyczyny przedłużonego aPTT można podzielić na trzy grupy: błędy przedanalityczne i analityczne, niedobory czynników krzepnięcia, inhibitory czynników krzepnięcia [5].

Przedłużony aPTT jako wynik nieprawidłowego oznaczenia

Na wynik aPTT może wpływać wiele czynników przedanalitycznych i analitycznych (tab. 2) [4]. Do najczęstszych błędów przedanalitycznych, prowadzących do przedłużenia aPTT, należy zbyt duża objętość antykoagulantu w stosunku do objętości badanego osocza. Taka sytuacja dotyczy osób z nadkrwistością i hematokrytem powyżej 55% lub w przypadku pobrania zbyt małej ilości krwi na cytrynian [5]. W praktyce klinicznej niejednokrotnie zdarzają się pacjenci z nadkrwistością, którzy są kierowani do specjalisty z powodu przedłużonych czasów krzepnięcia, w tym aPTT. W większości przy-

Tabela 2. Czynniki laboratoryjne wpływające na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)**Table 2.** Laboratory factors affecting activated partial thromboplastin time (aPTT)

<p>Czynniki przedanalizacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematokryt, hemoliza, hiperbilirubinemia, lipemia • urazowe nakłucie żyły, rodzaj antykoagulantu (stężenie cytrynianu, pH) • warunki przechowywania próbki krwi przed badaniem (czas, temperatura), wirowanie (zanieczyszczenie płytkami osocza ubogopłytkowego), warunki przechowywania osocza (czas, temperatura) • obecność heparyny we krwi <p>Czynniki analityczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rodzaj odczynnika • rodzaj urządzenia rejestrującego krzepnięcie • czas preinkubacji z aktywatorem • obecność pęcherzyków powietrza w osoczu lub odczynniku

padków dostosowanie objętości antykoagulantu do hematokrytu powoduje normalizację aPTT. Drugą ważną przyczyną nieprawidłowego wyniku aPTT jest niewłaściwe przechowywanie próbki krwi lub osocza przed wykonaniem oznaczenia. Oznaczenie powinno być wykonane w ciągu 4 godzin od pobrania krwi.

Niedobory czynników krzepnięcia

Wrodzone niedobory czynników VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B), XI, XII, prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu są przyczyną izolowanego przedłużenia aPTT. W największym stopniu aPTT ulega przedłużeniu w ciężkich niedoborach czynników kontaktu. Przedłużenie aPTT u chorych na hemofilię zależy od stopnia niedoboru czynnika VIII czy IX. U pacjentów z łagodną postacią hemofilii i aktywnością deficytowego czynnika powyżej 30% normy aPTT może się mieścić w granicach referencyjnych. Choroba von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) należy do ważnych przyczyn przedłużenia aPTT, które w tym przypadku zależy od stopnia niedoboru czynnika VIII, zatem jest typowym odchyleniem od normy w chorobie typu 3, natomiast w typach 1 i 2 występuje tylko u części chorych. Ponieważ aktywność czynnika von Willebranda i czynnika VIII zwiększa się pod wpływem różnych czynników, aPTT w typach 1 i 2 vWD również może się okresowo normalizować. Bardzo rzadko występujące wrodzone niedobory czynników I, II, V, X i skojarzony niedobór czynników V i VIII są przyczyną przedłużenia zarówno aPTT, jak i czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*).

Nabyte niedobory zazwyczaj dotyczą jednocześnie kilku czynników krzepnięcia i dlatego prowadzą

do złożonych zaburzeń w koagulogramie. Najczęściej są związane z chorobami wątroby i niedoborem witaminy K. W przypadku uszkodzenia wątroby aPTT może ulegać przedłużeniu, ale w mniejszym stopniu niż PT. Również u osób z niedoborem witaminy K, od której zależy synteza czynników II, VII, IX i X, aPTT jest mniej czuły niż PT i przedłuża się tylko w ciężkich niedoborach tej witaminy. Jest to związane z dłuższym okresem półtrwania czynników II, IX i X w porównaniu z czynnikiem VII. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji przedłuża się w większości przypadków jawnego rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). Nie wchodzi jednak w skład kryteriów rozpoznawczych DIC, ponieważ jest mniej czuły niż PT w tej koagulopatii. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji pozostaje w granicach normy u około 40% pacjentów z DIC, co jest prawdopodobnie związane z obecnością we krwi aktywnych form niektórych czynników krzepnięcia [6]. Do bardzo rzadkich przyczyn przedłużenia aPTT i PT należy nabyty niedobór czynnika X występujący najczęściej w przebiegu skrobiawicy. Izolowane przedłużenie aPTT może wystąpić w przebiegu nabytej vWD, jeżeli dochodzi do znacznego zmniejszenia aktywności czynnika VIII.

Inhibitory czynników krzepnięcia

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji ulega przedłużeniu w przypadku obecności we krwi inhibitorów krzepnięcia. Można je podzielić na trzy grupy: leki (heparyna, bezpośrednie inhibitory trombiny), inhibitory specyficzne dla pojedynczego czynnika krzepnięcia (inhibitory czynnika VIII, V, IX, X), inhibitory niespecyficzne (LA). W praktyce przedłużenie aPTT jest najczęściej związane z leczeniem heparyną niefrakcjonowaną lub obecnością LA. Nabyte inhibitory specyficzne dla pojedynczego czynnika krzepnięcia to bardzo rzadka przyczyna przedłużenia aPTT [7]. Chociaż mogą dotyczyć większości czynników krzepnięcia, najczęściej są skierowane przeciwko czynnikowi VIII.

Postępowanie w przypadku przedłużonego aPTT

Nieprawidłowy wynik pomiaru aPTT należy interpretować w ścisłym powiązaniu z obrazem klinicznym i wynikami innych przesiewowych testów hemostazy. Dokładnie zebrany wywiad może ukierunkować dalsze postępowanie diagnostyczne (tab. 3). W wywiadzie należy przede wszystkim uwzględnić pytania dotyczące występowania skazy krwotocznej u członków rodziny pacjenta, krwawień pourazo-

Tabela 3. Przyczyny przedłużenia czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT)**Table 3.** Causes of prolongation of activated partial thromboplastin time (aPTT)

Izolowane przedłużenie aPTT	Wrodzone niedobory czynników VIII, IX, XI, XII, prekalkreiny, wielkocząsteczkowego kinogenu, vWD z istotnym niedoborem czynnika VIII, nabyta hemofilia, nabyta vWD z istotnym niedoborem czynnika VIII, LA
Przedłużenie aPTT i PT	Wrodzone niedobory czynników I, II, V, X, wybrane przypadki dysfibrynogenemii, nabyty niedobór czynnika X, choroby wątroby, leczenie doustnymi antykoagulantami, niektóre przypadki LA, DIC, nabyty inhibitor czynnika V
Przedłużenie aPTT, PT i czasu trombinowego	Afibrynogenemia, hipofibrynogenemia, dysfibrynogenemia, leczenie heparyną*, DIC, choroby wątroby

*PT jest mało wrażliwy na heparynę; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; vWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda; LA (*lupus anti-coagulant*) — antykoagulant tocznia; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe

wych i/lub po zabiegach chirurgicznych, w tym po ekstrakcji zęba, i stosowania leków przeciwzakrzepowych. Mniejsze znaczenie diagnostyczne mają dane odnoszące się do łatwego siniaczenia, krwawień z nosa, dziąseł czy krwotocznych miesiączek. Tego typu objawy, zwłaszcza jeśli występują pojedynczo, mogą dotyczyć nawet 50% populacji. Oczywiście jeśli wspomniane krwawienia współlistnieją ze sobą lub występują od dzieciństwa, mogą z dużym prawdopodobieństwem wskazywać na defekt mechanizmów hemostazy. Z kolei dodatni wywiad w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tętniczych incydentów zakrzepowych czy utraty ciąży może wskazywać na LA jako przyczynę przedłużonego aPTT. Ważne znaczenie we wstępnym etapie diagnostyki przedłużonego aPTT ma badanie przedmiotowe ukierunkowane na objawy skazy krwotocznej, objawy choroby wątroby czy chorób układowych, takich jak toczeń rumieniowaty. W niektórych przypadkach badanie lekarskie, a zwłaszcza dokładnie zebrany wywiad, pozwala na ustalenie przyczyny przedłużenia aPTT i zaprzestania dalszych badań diagnostycznych.

W przypadku przedłużonego aPTT u osoby bez nieprawidłowości w wywiadzie i badaniu przedmiotowym trzeba w pierwszej kolejności powtórzyć oznaczenie czasu krzepnięcia ze zwróceniem szczególnej uwagi na wyeliminowanie błędów przedanalizacyjnych i analitycznych. U pacjenta z założonym dojściem do żyły centralnej należy się upewnić, czy wkłucie nie było płukane heparyną, a próbkę krwi do badania pobrać z żyły obwodowej, w jak najmniej traumatyczny sposób, najlepiej bez użycia stazy. Sprawdzenie wartości hematokrytu umożliwi ewentualne skorygowanie ilości antykoagulantu dodanego do krwi. Oznaczenie aPTT powinno być wykonane w jak najkrótszym czasie od pobrania krwi. Przedłużenie aPTT, nawet w 2/3 przypadków, może się wiązać z błędami przedanalizycznymi i analitycznymi [8].

W przypadku potwierdzenia nieprawidłowego wyniku aPTT należy wykonać pozostałe badania przesiewowe hemostazy oraz przeprowadzić test korekcyjny. Test ten pozwala na odróżnienie niedoboru czynników krzepnięcia od zaburzeń powodowanych obecnością inhibitora (krążącego antykoagulantu). W tym celu porównuje się aPTT osocza badanego, osocza prawidłowego i mieszaniny równych objętości osocza badanego i prawidłowego. O niedoborze czynników krzepnięcia świadczy normalizacja aPTT po dodaniu osocza prawidłowego, natomiast brak korekcji przemawia za obecnością krążącego antykoagulantu. Dalsze postępowanie diagnostyczne zależy od wyniku testu korekcyjnego, zmian w innych badaniach przesiewowych krzepnięcia (PT) i od objawów klinicznych.

Izolowane przedłużenie aPTT, dodatni test korekcyjny, brak skazy krwotocznej

Najczęstszą przyczyną bezobjawowego, znacznego przedłużenia aPTT jest wrodzony niedobór czynnika XII — tak zwana anomalia Hagemana. Za wrodzonym niedoborem czynnika XII może przemawiać występowanie bezobjawowego, przedłużonego aPTT u członków rodziny pacjenta. W przypadku prawidłowych wartości czynnika XII należy wykluczyć vWD, łagodną postać hemofilii A i B oraz wrodzony niedobór czynnika XI. Następnie, jako przyczyny przedłużonego aPTT, poszukuje się niedoboru prekalkreiny. Tylko w niewielu specjalistycznych laboratoriach można oznaczyć aktywność tego czynnika krzepnięcia. Dlatego należy wykonać przesiewowy test w kierunku niedoboru prekalkreiny, polegający na oznaczeniu aPTT po przedłużonej preinkubacji osocza badanego z aktywatorem i fosfolipidem. Przedłużenie okresu preinkubacji do około 15 minut powoduje normalizację aPTT u osób z niedoborem prekalkreiny, prawdopodobnie wskutek autoaktywacji czynnika XII [9]. Przedłużenie

preinkubacji nie wpływa na wynik aPTT w przypadku niedoboru czynnika XII, wielkocząsteczkowego kininogenu i czynnika XI. Znacznie przedłużony aPTT może być również związany z niezwykle rzadko występującym niedoborem wielkocząsteczkowego kininogenu [10].

Izolowane przedłużenie aPTT, dodatni test korekcji, objawy skazy krwotocznej

Do najważniejszych przyczyn należą hemofilia A i B (dotyczy tylko pacjentów płci męskiej) i vWD z istotnym niedoborem czynnika VIII. Natomiast do bardzo rzadko rozpoznawanych w Polsce przyczyn przedłużenia aPTT zalicza się wrodzony niedobór czynnika XI.

Izolowane przedłużenie aPTT, brak korekcji po dodaniu prawidłowego osocza, brak skazy krwotocznej

W pierwszym etapie należy wykluczyć wpływ heparyny na wynik aPTT, którą pacjent mógł otrzymać zarówno w celach leczniczych, jak i utrzymania drożności drogi dożylniej. W sytuacjach wątpliwych pomocne jest oznaczenie czasu trombinowego — bardzo wrażliwego na obecność heparyny i czasu reptilazowego, który nie zmienia się w obecności tego antykoagulantu [5].

Izolowane przedłużenie aPTT, niepoddające się korekcji prawidłowym osoczem, u osoby bez objawów skazy krwotocznej jest najczęściej związane z LA. Dodatkowo podejrzenie LA może uzasadniać współistnienie tocznia rumieniowatego układowego, dodatni wywiad w kierunku przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, udar mózgu lub zawał serca w młodym wieku czy samoistne poronienie.

Izolowane przedłużenie aPTT, brak korekcji po dodaniu prawidłowego osocza, objawy skazy krwotocznej

Izolowane przedłużenie aPTT u osoby, u której nagle rozwinęła się skaza krwotoczna, może być związane z nabytym inhibitorem czynnika VIII. Prawdopodobieństwo nabytej hemofilii (AH, *acquired haemophilia*) jest szczególnie duże, jeśli objawy skazy dotyczą pacjenta powyżej 65. roku życia, kobiety w połogu, chorego na nowotwór złośliwy lub pacjenta z chorobą autoimmunologiczną. U pacjenta z AH stwierdza się zazwyczaj 2–3-krotne przedłużenie aPTT [11]. Według międzynarodowych zaleceń w celu rozpoznania inhibitora czynnika VIII należy w pierwszej kolejności wykonać test korekcji [12]. Ponieważ aktywność inhibitora czynnika VIII zależy od czasu i temperatury, badanie należy przeprowadzić zarówno bezpośrednio po pobraniu

krwi, jak i po 2 godzinach inkubacji. Dla obecności nabytego inhibitora czynnika VIII charakterystyczne jest większe przedłużenie aPTT mieszaniny osocza poddanej inkubacji. Niezależnie od wyniku testu korekcji należy oznaczyć aktywność czynników krzepnięcia: VIII, IX, XI i XII, a następnie wykluczyć obecność LA. Dla inhibitora czynnika VIII charakterystyczne jest izolowane zmniejszenie aktywności czynnika VIII do 0–15% normy. Antykoagulant tocznia może być przyczyną fałszywie obniżonej aktywności czynników VIII i IX. Istnieje również możliwość współistnienia inhibitora czynnika VIII z LA. Ostatni etap laboratoryjnej diagnostyki inhibitora czynnika VIII to oznaczenie jego stężenia, wyrażonego w jednostkach Bethesda (jB./ml).

Przedłużenie aPTT i PT, dodatni test korekcji, z objawami skazy krwotocznej lub bez nich

Najczęstszą przyczyną są choroby wątroby i niedobór witaminy K. Obraz kliniczny, badania biochemiczne czynności wątroby i wirusologiczne pozwalają zwykle na ustalenie przyczyny uszkodzenia wątroby. Dla uszkodzenia komórki wątrobowej charakterystyczne jest zmniejszenie aktywności czynników zespołu protrombiny (czynniki II, VII, IX i X) oraz czynnika V. W przypadku niedoboru witaminy K zmniejsza się aktywność czynników zespołu protrombiny, natomiast aktywność czynnika V jest prawidłowa.

Do bardzo rzadkich przyczyn przedłużenia aPTT i PT należą wrodzone niedobory czynników I, II, V, X oraz nabyty niedobór czynnika X w przebiegu skrobiawicy.

Przedłużenie aPTT i PT, brak korekcji, objawy skazy krwotocznej

Przedłużenie aPTT z jednoczesnym przedłużeniem PT, które nie ulegają korekcji po dodaniu prawidłowego osocza, może się wiązać z obecnością nabytego inhibitora czynnika V. Ta niezwykle rzadko występująca koagulopatia jest najczęściej związana z ekspozycją na wysoce immunogenną trombinę wołową. Trombina wołowa jest stosowana miejscowo jako środek hemostatyczny (w postaci oddzielnego preparatu lub jako składnik kleju fibrynowego) w czasie zabiegów chirurgicznych.

Podsumowanie

W procesie diagnostycznym przedłużonego aPTT należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę najczęstsze przyczyny. Trzeba jednak pamiętać, że ich występowanie może być zróżnicowane pod

względem geograficznym oraz zależeć od wieku i płci. W badaniach kanadyjskich stwierdzono, że najczęstszą przyczyną przedłużenia aPTT u dotychczas zdrowych kobiet w ciąży był niedobór czynnika XI, a następnie obecność LA [8]. Z kolei izolowane przedłużenie aPTT u chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii szpitala w Singapurze było najczęściej (53,1%) związane z LA. W badaniach przeprowadzonych w Polsce w grupie dzieci, u których wykonywano testy krzepnięcia przed zabiegiem adeno/tonsylektomii, najczęstszą przyczyną przedłużenia aPTT był niedobór czynnika XII (24%) [13].

Ustalenie przyczyny przedłużonego aPTT ma istotne znaczenie dla podjęcia odpowiedniego postępowania. Jest to szczególnie ważne w przypadku chorych, którzy mają być poddani zabiegom chirurgicznym czy inwazyjnym procedurom diagnostycznym. W bardzo rzadkich przypadkach, do jakich należy występowanie specyficznych inhibitorów krzepnięcia, wczesne rozpoznanie tej koagulopatii może uratować życie chorego.

Piśmiennictwo

1. Owen C. W: Tests of blood, plasma factors, and platelets. Nichols W., Bowie E. (red.). A history of blood coagulation. Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester 2001.
2. Shahangian S., Stankovic A., Lubin I. i wsp. Results of a survey of hospital laboratories in the United State, 2001. Arch. Pathol. Lab. Med. 2005; 129: 47–60.
3. Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Guidi G.C. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. Semin. Thromb. Hemost. 2007; 33: 816–820.
4. Bajaj P., Joist J. New insight into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25: 407–418.
5. Kamal A., Tefferi A., Pruthi R. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. Mayo Clin. Proc. 2007; 82: 864–873.
6. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol. 2009; 145: 24–33.
7. Knobi P., Lechner K. Acquired factor V inhibitors. Bailliere Clin. Haematol. 1998; 11: 305–318.
8. Ahmed S., Russo L., Siddiqui A. i wsp. Prolonged activated thromboplastin time in pregnancy: a brief report. Am. J. Med. Sci. 2004; 327: 123–126.
9. Asmis L., Sulzer I., Furlan M., Lämmle B. Prekallikrein deficiency: the characteristic normalization of the severely prolonged aPTT following increased preincubation time is due to autoactivation of factor XII. Thromb. Res. 2002; 105: 463–470.
10. Krijanovski Y., Proulle V., Mahdi F., Dreyfus M., Müller-Esterl W., Schmaier A.H. Characterization of molecular defects of Fitzgerald trait and another novel high-molecular-weight kininogen-deficient patient: insights into structural requirements for kininogen expression. Blood 2003; 101: 4430–4436.
11. Buczma A., Windyga J. Hemofilia nabyta. Pol. Arch. Med. Wewn. 2007; 117: 241–245.
12. Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P. i wsp. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009; 94: 566–575.
13. Kitszel A., Poznańska M., Krawczuk-Rybak M. Ocena zaburzeń krzepnięcia u dzieci zakwalifikowanych do adeno/tonsylektomii. Otolaryngol. Pol. 2007; 61: 158–161.