

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

DLOUHODOBÉ FUNKČNĚ-MOTORICKÉ NÁSLEDKY TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ
U DĚTÍ

Diplomová práce

Autor: Bc. Edita Knotková, obor fyzioterapie

Vedoucí práce: Mgr. MgA. Filip Jevič

Praha 2020

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Bc. Edita Knotková

Název diplomové práce: Dlouhodobé funkčně-motorické následky transplantace kostní dřeně u dětí

Pracoviště: Klinika rehabilitace

Vedoucí diplomové práce: Mgr. MgA. Filip Jevič

Rok obhajoby diplomové práce: 2020

Cílem práce bylo zjistit a zhodnotit dlouhodobé funkčně-motorické následky transplantace kostní dřeně u dětí a navrhnout možnosti testování a fyzioterapie těchto funkčně-motorických následků.

První část práce se zabývá rešeršním zpracováním údajů o transplantaci kostní dřeně a jejích následcích. Shrnuje možnosti testování motorických schopností pacientů po transplantaci kostní dřeně. Dále shrnuje poznatky a možnosti z oblasti fyzioterapie pacientů po transplantaci kostní dřeně.

Ve druhé části jsou zpracovány naměřené výsledky BOT 2 testu dětských pacientů po transplantaci kostní dřeně. Práce srovnává jednak jejich výsledky vzhledem ke zdravé populaci, ale také ověřuje vliv různých faktorů na funkční a motorické schopnosti pacienta.

Dětští pacienti po transplantaci kostní dřeně vykazují většinou podprůměrné výsledky v motorických testech, zejména v oblasti manuální koordinace. Částečně se potvrdily hypotézy, že děti po ozařování mají funkčně-motorické následky v oblasti manuální koordinace a jemné motoriky a že děti léčené kortikoidy mají větší funkčně-motorické následky v oblasti koordinace těla.

Klíčová slova: transplantace kostní dřeně, děti, fyzioterapie, testování

Souhlasím s půjčováním diplomové práce v rámci knihovních služeb.

Bibliografická identifikace v angličtině

Author's first name and surname: Edita Knotková, BA.

Title of the master thesis: Long-term functional-motor consequences of stem cell transplant in children

Department: Department of physiotherapy

Supervisor: Filip Jevič, MA. MgA.

The year of presentation: 2020

Abstract:

The aim of the thesis was to find out and evaluate the long-term functional-motor consequences of stem cell transplantation in children patients and to propose possibilities of testing and physical therapy of these functional-motor consequences.

The first part of the thesis is aiming to research available sources about bone marrow transplant and its consequences. It summarizes possibilities of testing the bone marrow transplant patient's motor abilities. Furthermore, it summarizes possibilities of physiotherapy in bone marrow transplant patients.

The second part of the thesis processes BOT2 results in bone marrow transplant children patients. The thesis evaluates its results compared to healthy population and tests an impact of various factors on function-motor abilities of the patient.

The children after bone marrow transplant have mostly below average results in motor tests, especially in manual coordination section. The hypothesis were partially confirmed. Children which underwent radiotherapy have function-motor consequences in manual coordination and fine motor skills. Children which underwent corticotherapy have function-motor consequences in manual coordination.

Keywords: stem cell transplant, children, physiotherapy, test

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. MgA. Filipa Jeviče, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Praze dne

Poděkování autora

Děkuji Mgr. MgA. Filipu Jevičovi za vedení práce, MUDr. Petře Keslové za laskavé přijetí, odborné konzultace a vstřícnost při měření, Mgr. Lucii Kotkové za odborné konzultace, Bc. Kateřině Bezečné za korekturu textu a Kamilu Knotkovi za konzultaci statistiky.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	8
ÚVOD.....	10
1 PŘEHLED POZNATKŮ.....	11
1.1 Transplantace kostní dřeně.....	11
1.2 Historie a současnost.....	11
1.3 Typy transplantací.....	12
1.3.1 Autologní.....	12
1.3.2 Allogenní.....	12
1.4 Druhy dárců.....	13
1.4.1 Shodný sourozenec.....	14
1.4.2 Shodný nepříbuzný dárcce.....	14
1.4.3 Alternativní dárci.....	14
1.5 Druhy štěpů.....	14
1.5.1 Kostní dřeň.....	15
1.5.2 PBSC.....	15
1.5.3 Pupečnicková krev.....	16
1.6 Indikace TKD.....	16
1.7 Následky a komplikace TKD.....	17
1.7.1 Mortalita.....	18
1.7.2 GVHD.....	18
1.7.3 Další akutní komplikace.....	20
1.7.4 Následky přípravného režimu.....	21
1.7.5 Další dlouhodobé komplikace – funkčně-motorické následky.....	22
1.8 Průběh TKD.....	24
1.8.1 Přípravný režim.....	24
1.8.2 Transplantace.....	24
1.8.3 Hospitalizace na transplantační jednotce.....	24
1.8.4 Propuštění do domácího ošetřování.....	25
1.9 Fyzická aktivita u dětí po TKD.....	25
1.9.1 Kontraindikace PA u dětí po TKD.....	26
1.9.2 PA při hospitalizaci na TJ.....	27
1.9.3 PA v přípravném režimu.....	27
1.9.4 Při hospitalizaci na TJ po TKD.....	28
1.9.5 V domácím prostředí.....	29
1.10 Testování dopadů TKD na fyzickou zdatnost a jiné aspekty života dětských pacientů.....	29
1.10.1 Měření zdatnosti.....	30

1.10.2	Měření síly.....	30
1.10.3	Baterie testů.....	30
1.10.4	Psychologická šetření.....	32
1.10.5	Měření bolesti.....	33
1.10.6	Jiná šetření.....	34
2	CÍLE A HYPOTÉZY.....	35
2.1	Cíle práce.....	35
2.2	Hypotézy.....	35
3	METODIKA.....	36
3.1	Pacienti.....	36
3.2	Čas.....	36
3.3	Examinátor.....	36
3.4	Prostory.....	37
3.5	BOT-2 test.....	37
3.5.1	Dílčí testy.....	38
3.5.2	Vyhodnocení subtestů.....	39
3.6	Statistika.....	40
4	Výsledky.....	42
4.1	Naměřená data.....	42
4.2	Výsledky dílčích testů.....	44
4.2.1	Řízení jemné motoriky.....	44
4.2.2	Manuální koordinace.....	45
4.2.3	Koordinace těla.....	46
4.2.4	Síla a obratnost.....	47
4.2.5	Celkové skóre jemné motoriky.....	48
4.2.6	Celkové skóre hrubé motoriky.....	49
4.2.7	Celkové skóre motoriky.....	50
4.3	Zhodnocení naměřených výsledků dílčích testů.....	51
4.4	Statistické zhodnocení naměřených výsledků.....	54
4.4.1	Jemná motorika.....	54
4.4.2	Manuální koordinace.....	55
4.4.3	Koordinace těla.....	56
4.4.4	Rychlost a síla.....	57
4.4.5	Celkový stav jemné motoriky.....	58
4.4.6	Celkový stav hrubé motoriky.....	59
4.4.7	Celkový stav motoriky.....	60
4.5	Shrnutí.....	61

5	DISKUSE	62
5.1	Studie ve FN Motol	63
5.1.1	Design studie	63
5.1.2	Výsledky studie	65
	ZÁVĚRY	68
	REFERENČNÍ SEZNAM	69
	SEZNAM PŘÍLOH	78
	PŘÍLOHY	79

SEZNAM ZKRATEK

- 2MWT - 2 minutes walking test, dvouminutový test chůze
6MWT - 6 minutes walking test, šestiminutový test chůze
ADL - activities of daily living, aktivity denního života
aGVHD - akutní graft versus host disease, akutní nemoc štěpu proti hostiteli
ALL - akutní lymfoblastická leukémie
AML - akutní myeloblastická leukémie
BOT2 - Bruininks- Oseretsky test, second edition
CIPN - chemoterapií indukovaná periferní neuropatie
CML - chronická myeloidní leukémie
CMV - cytomegalovirus
CNS - centrální nervová soustava
CoP - centre of pressure, centrum tlaku
DKK - dolní končetiny
EBV - Epstein-Barrové virus
FIM - the functional independence measure
FN - fakultní nemocnice
GVHD - graft versus host disease, nemoc štěpu proti hostiteli
GVL - graft versus leukemia effect, efekt štěpu proti leukémii
HLA - human leucocyte antigen, lidský hlavní histokompatibilní komplex
HUI3 - multi-attribute health status classification system
KB - krvetvorné buňky
KD - kostní dřev
LEFS - lower extremity functional scale
MABC - baterie motorických testů
MDS - myelodysplastický syndrom
MET - metabolický ekvivalent
PA - pohybová aktivita
PBSC - peripheral blood stem cells - periferní krvetvorné kmenové buňky
QuickDASH - disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire
RM - repetition maximum, maximální repetice
ROM - range of motion, rozsah pohybů
SF - srdeční frekvence

TJ - transplantační jednotka

TKD - transplantace kostní dřeně

TOMI - test of motor impairment

TUG - time up and go test, test vstávání a chůze na čas

VMI-4 - developmental test of visual motor integration

ÚVOD

Dětských pacientů po transplantaci kostní dřeně (TKD) v populaci přibývá, ovšem díky stále se zlepšující léčebné péči se snižuje jejich mortalita. Léčebný proces provázející TKD však zanechává pacienty s četnými následky léčby.

Fyzioterapeutická a pohybová léčba se prokázala velmi přínosnou v boji s následky léčby provázející TKD. V době, kdy je pacient hospitalizován na lůžku, je fyzioterapie dostupnější a cvičební plány byly v mnoha studiích testovány.

Jakmile je ale pacient propuštěn do domácího ošetřování, klesá jak dostupnost fyzioterapeutické léčby, tak i adherence pacientů k předepsanému pohybovému plánu.

Tato diplomová práce si klade za cíl ozřejmit, jaké jsou nejčastější následky provázející léčbu TKD, a zaměřit se na ty, které jsou spojeny s motorikou dítěte a shrnout možnosti testování funkčně-motorických následků TKD.

V druhé části práce je uvedeno měření dětských pacientů po TKD baterií testů BOT2, snažící se ozřejmit vliv některých faktorů (druh transplantace, věk v době transplantace, doba uplynulá od TKD, GVHD, léčba kortikoidy a léčba ozařováním) na funkčně-motorické schopnosti dítěte.

Dále práce rozebírá postup měření, jednotlivé hypotézy a navrhuje testy a postupy k dalšímu hodnocení funkčně-motorických schopností u dětí.

1 PŘEHLED POZNATKŮ

1.1 Transplantace kostní dřeně

Transplantací kostní dřeně rozumíme jakýkoliv léčebný postup, který umožní podání krvetvorných buněk z jakéhokoliv zdroje a od jakéhokoliv dárce příjemci s cílem nahradit nebo obnovit jeho krvetvorný systém. (Gratwohl, 2010)

Transplantace kostní dřeně (TKD) je intenzivní formou terapie, která se používá pro léčbu převážně hematologických malignit, imunodeficiencí a metabolických onemocnění. V řadě případů vede k úplnému uzdravení pacienta. Převážně alogenní transplantace ovšem nese riziko četných komplikací (viz dále) (Bogg, 2015; Oberg, 2013; Krejčí, 2009).

1.2 Historie a současnost

V posledních 15 letech vzrostl celosvětově počet provedených TKD, zatímco klesá mortalita spojená s provedením TKD. (Bogg, 2015; Passweg, 2017) Mezi roky 1970 a 2002 bylo celosvětově registrováno přes 31 tisíc TKD u pacientů mladších 18 let. (Miano, 2007) V roce 2015 bylo jen v Evropě provedeno 42 171 TKD (16 030 alogenních (43%), 21 596 autologních (57%)) (Passweg, 2017). Jen mezi lety 2008- 2014 bylo ve Spojených Státech registrováno 4408 alogenních a 3076 autologních transplantací. (Khandelwal, 2017)

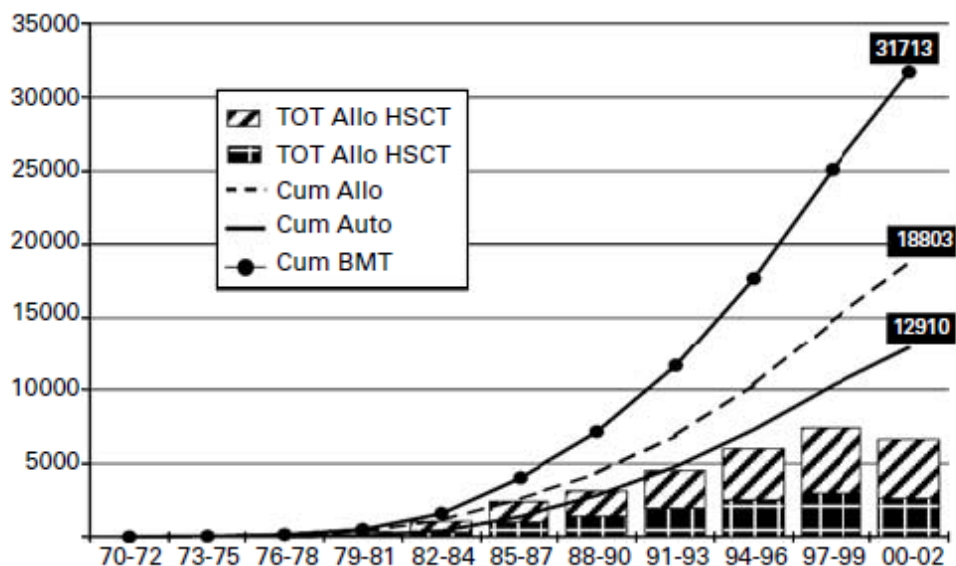


Figure 1 Annual number of transplants. TOT, total; Allo, allogeneic; HSCT, haematopoietic stem cell transplant; Auto, autologous; Cum, cumulative.

Obrázek 1 Obr. 1: Počet transplantací v jednotlivých letech. TOT = celkový, Allo = allogenní transplantace, HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk, Auto = autologní transplantace, Cum = kumulativně; převzato z Miano, 2007

1.3 Typy transplantací

1.3.1 Autologní

Pro autologní TKD jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného, které jsou odebírány ve stadiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci. (Krejčí, 2018) Krvetvorné buňky mohou být za dodržení určitých podmínek skladovány kryoprezervací i několik let, aniž by ztrácely svoji životaschopnost. (Lisenko, 2017)

1.3.2 Allogenní

Allogenní TKD rozumíme takovou transplantaci, pro kterou jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka, ideálně vhodného sourozence, případně vhodného nepříbuzného dárce. (Krejčí, 2018) Ve výjimečných případech je možné použít krvetvorné buňky geneticky kompatibilního rodiče nebo izolované z pupečnickové krve. (Malard, 2017; Mo, 2014)

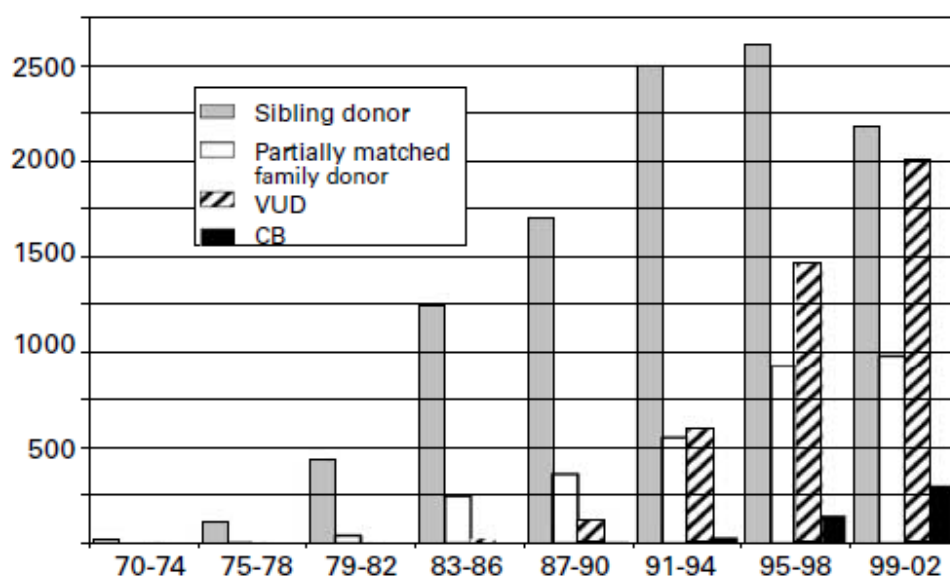
„Allogenní transplantace krvetvorných buněk je považována za léčebnou metodu volby především u hematologických malignit.“ (Krejčí, 2018)

Nejčastěji vykonávaným druhem TKD je právě transplantace allogenního typu. Jejich četnost má vzrůstající tendenci. Od roku 2000 vzrůstá ročně počet provedených allogenních transplantací asi o 5 %. (Miano, 2007)

1.4 Druhy dárců

„Terapeutický efekt nepřibuzenské transplantace krvetvorných buněk (TKB) je nejvíce určen genetickou – HLA – neshodou mezi příjemcem a dárcem. Ta umožňuje jak u malignit žádoucí reakci štěpu proti leukemii (GVL – graft versus leukemia effect) snižující riziko relapsu, tak reakci štěpu proti hostiteli (GVHD-graft versus host disease) zvyšující mortalitu.“ (Jindra, 2013)

Do května 1999 byla většina (70 %) allogenních transplantací provedena od HLA shodných sourozeneckých dárců. V průběhu let 1992–2002 vzrostl počet TKD z alternativních zdrojů – od nepřibuzného dárce, částečně shodného příbuzného dárce a pupečnickové krve až na 61 %. (Miano, 2007)



Graf 1: Počet allogenních transplantací v jednotlivých letech podle typu dárce. VUD = dobrovolný nepřibuzný dárce, CB = pupečnicková krev od sourozence nebo nepřibuzného dárce. Sourozenec i VUD představují transplantaci kostní dřeně nebo kmenových buněk z periferní krve. Jako částečně shodný příbuzný dárce je označován příbuzný s 1-3 neshodnými antigeny. Miano, 2007

1.4.1 Shodný sourozenec

Optimálním dárcem KB (krvetočných buněk) je pro pacienta jeho sourozenec, který je identický v HLA-A,B,C, DRB1 a DQB1 znacích. Takového dárce označujeme za příbuzného shodného 10/10, neboli „plně shodného“. Takový dárce je dostupný pro 15–30 % pacientů v závislosti na počtu dětí v rodině. (Nowak, 2008)

1.4.2 Shodný nepříbuzný dárce

Shodný nepříbuzný dárce je definován jako shodný v 9/10 nebo 10/10 základních HLA znacích. (Ljungman, 2006) Plně shodný nepříbuzný dárce (10/10) je k dispozici pro 30–70 % pacientů, v závislosti na četnosti jejich HLA genotypu v registru a etnicitě. (Nowak, 2008)

1.4.3 Alternativní dárce

Tři hlavní alternativní zdroje KB pro transplantaci jsou haploidentiční příbuzní dárce (5–9/10 alel identických), částečně neshodná (anebo vzácně shodná) pupečnicková krev (3–6/6 alel shodných v A, B a DRB1 znacích) a částečně neshodní nepříbuzní dárce (7–9/10 alel shodných). (Nowak, 2008)

Haploidentický dárce je používán v případě, že pacient potřebuje allogenní TKD, ale není k dispozici žádný HLA identický sourozenec anebo nepříbuzný dárce. Haploidentický dárce (nejčastěji rodič pacienta) je shodný v polovině znaků. Kvůli menší shodě štěpu s příjemcem se u pacientů vyskytuje závažnější GVHD a jsou vystaveni náročnější léčbě. (Malard, 2017)

1.5 Druhy štěpů

Krvetvorné buňky pro TKD mohou být extrahovány přímo z kostní dřeně, z periferní krve nebo pupečnickové krve. (Ljungman, 2006)

Keesler (2018) uvádí, že vyšší riziko rozvoje reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GVHD) je u příjemců, kteří podstoupili TKD krvetvornými buňkami z periferní krve, zejména u dětských a pubertálních pacientů po TKD s diagnózou akutní leukémie. Riziko relapsu bylo naopak u příjemců krvetvorných buněk z periferní krve nižší než u TKD za pomoci krvetvorných buněk z kostní dřeně.

Úmrtnost spojená s léčbou byla vyšší u recipientů křetvorných buněk z periferní krve. Osmileté přežití bylo vyšší u příjemců TKD z periferní krve.

U transplantace křetvorných buněk z periferní krve se tedy předpokládá vyšší podíl akutních nežádoucích účinků zvyšujících mortalitu v krátkém časovém horizontu, ale vzhledem k nižšímu riziku relapsu může tento zdroj KD zajistit lepší výsledky dlouhodobého přežití, pokud k rozvoji nežádoucích účinků nedojde. Stanovit konkrétní dopady různých typů TKD je ale v současné době stále velmi složité a výsledky výzkumů se různí.

1.5.1 Kostní dřeň

Do roku 1985 byla kostní dřeň (KD) jediným zdrojem pro TKD. (Miano, 2007)

Odběr kostní dřene pro transplantaci se provádí v celkové anestezii. Do zadních částí pánevních kostí se provádějí opakované vpichy, ze kterých se aspiruje 3–5 ml dřevové krve. Celkem se odebírá 15–20 ml na kg hmotnosti dárce. Získaná dřeň se filtruje, aby se odstranily drobné úlomky kosti a větší shluky tkání, a dále se zpracovává. Správný transplantát obsahuje alespoň 2×10^8 jaderných buněk na kg hmotnosti příjemce. (Krejčí, 2009)

1.5.2 PBSC

Dalším zdrojem štěpu mohou být periferní kmenové buňky (Peripheral Blood Stem Cells, PBSC), což jsou nezralé křetvorné buňky, které na svém povrchu nesou antigenní strukturu CD34. Po podání růstových faktorů křetvorby jsou PBSC vyplavovány do periferní krve. (Krejčí, 2009)

Odběr periferních kmenových buněk se provádí pomocí speciálních krevních separátorů. Krev přitékající do přístroje je smíchána s antikoagulačním roztokem a vehnána do centrifugy. Během odstředování se krev rozdělí na jednotlivé složky podle své hustoty. Frakce mononukleárních plasmatických buněk je odsávána a zbytek krevních složek je navrácen do oběhu dárce.

Během jedné separace proteče přístrojem kompletní objem krve dárce asi třikrát (celkem je zpracováno 10–15 l krve) a objem výsledného transplantátu je okolo 200–300 ml. Vhodný transplantát obsahuje alespoň $2,5 \times 10^6$ CD34+ buněk na kg hmotnosti příjemce (Krejčí, 2009)

1.5.3 Pupečnicková krev

Pupečnicková krev se jako zdroj krvetvorných buněk pro TKD používá jako alternativa v případě, že není k dispozici HLA shodný sourozenec ani nepříbuzný dárce. Buňky pupečnickové krve jsou imunologicky nezralé, a tak jsou asociovány s nižším výskytem imunologických komplikací, než dospělé krvetvorné buňky. (Mo, 2014)

Pupečnicková krev přináší řadu výhod oproti jiným zdrojům KD: lze použít pupečnickovou krev až se třemi neshodami v HLA znacích, je rychle dostupná u všech etnik, nezralost T-imunitních buněk, snížený výskyt závažné akutní GVHD (stupně III a IV) nebo snížený výskyt chronické GVHD. Přináší ale i nevýhody; patří k nim pomalejší a zpožděná úprava krvetvorby a rekonstrukce imunity, omezená dávka buněk a vyšší incidence selhání štěpu. (Cairo, 2015; Szabolcs, 2010)

1.6 Indikace TKD

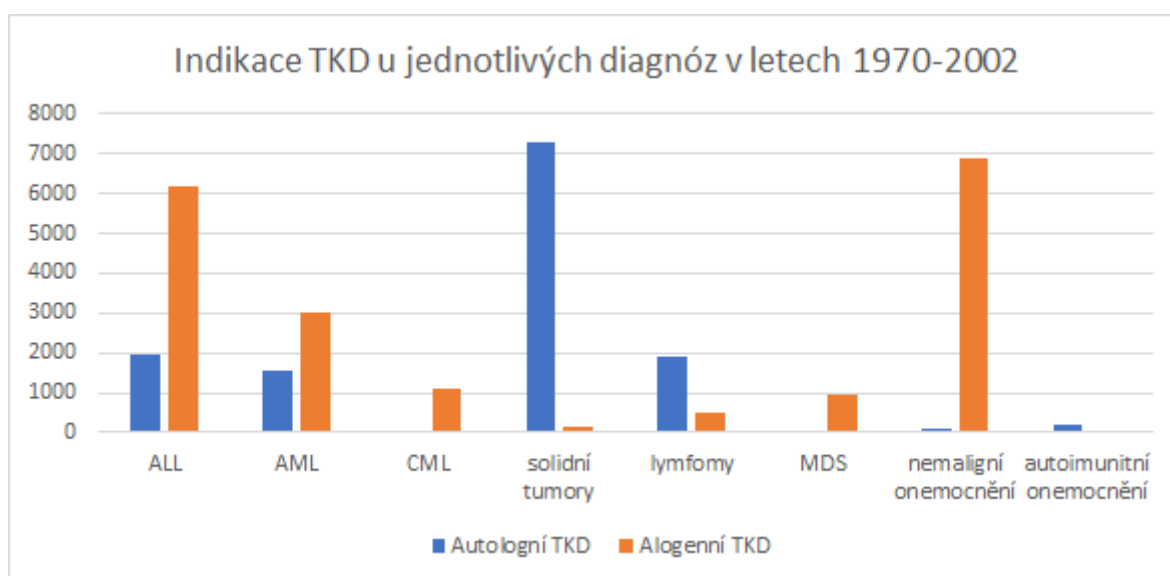
V roce 2018 je provedení TKD nenahraditelnou a nezastupitelnou léčebnou modalitou u celé řady onemocnění, převážně vybraných hematologických malignit (které představují až 90 % všech indikací TKD). U mnoha diagnóz může vést k vyléčení jinak smrtelného onemocnění. (Krejčí, 2018)

TKD je prováděna z různých důvodů v závislosti na indikacích. Jedním z důvodů je náhrada defektivních krvetvorných buněk od zdravého dárce u primárních imunodeficiencí (chronická granulomatosní nemoc, hemoglobinopatie atd.). Dalším z důvodů jsou akutní a chronické leukemie. Jeden z důvodů provedení TKD je záchrana organismu po vysokých dávkách chemoterapie a celkovém tělním ozáření, druhým důvodem je „graft versus tumor effect“ – efekt štěpu proti tumoru, kdy imunitní systém dárce pomáhá eliminovat nádorové buňky v organismu příjemce. Další indikací pro TKD jsou vrozené imunodeficiencie. (Thakkar, 2018)

Nejčastější indikací pro TKD byla mezi lety 1970–2002 akutní lymfoblastická leukémie (ALL), solidní tumory, nemaligní nemoci (například vzácné formy fanconiho anémie, mukopolysacharidóza a jiné), akutní myeloblastická leukémie (AML), lymfomy, chronická myeloidní leukémie (CML), myelodysplastický syndrom (MDS) a autoimunitní nemoci.

Diagnóza	Autologní TKD	Allogenní TKD	Celkem TKD
ALL	1965	6200	8165
solidní tumory	7314	135	7449
nemaligní onemocnění	99	6902	7001
AML	1534	3027	4561
lymfomy	1928	475	2403
CML	47	1102	1149
MDS	23	962	985
autoimunitní onemocnění	183	65	248

- *Tabulka 1: Počty TKD u jednotlivých diagnóz u dětí v Evropě v letech 1970-2002 (Miano, 2007)*



Graf 2: Indikace TKD u jednotlivých diagnóz u dětí v Evropě v letech 1970–2002. (Miano, 2007)

1.7 Následky a komplikace TKD

Jedním z nejčastějších následků léčby dětí transplantací kostní dřeně je jejich následná zvýšená nemocnost oproti dětem léčeným pouze chemoterapií či radioterapií. (West, 2014)

1.7.1 Mortalita

Celková úmrtnost spojená s léčbou allogenní transplantací je stý den po transplantaci 13 %, dva roky po transplantaci pak 21 %. Multivariantní regresní analýza označila za rizikové následující faktory: věk v době TKD nad 16 let, nepříbuzný dárce, TKD provedená před rokem 1996 a transplantace v centru, které jich provádí méně než deset ročně. (Miano, 2007)

Celková úmrtnost spojená s autologní transplantací je stý den po transplantaci 5 %, dva roky po transplantaci pak 9 %. Multivariantní regresní analýza označila jako rizikové faktory pacienty se solidními tumory a TKD provedené před rokem 1996. (Miano, 2007)

Matthies-Martin (2009) označuje za rizikové faktory mortality do 1 roku po TKD u dětí věk v době transplantace nad 10 let, větší progresse nemoci (> 2. remise u akutní leukemie a lymfomu nebo >1. fáze - CP1 u chronické leukemie) a nepříbuzný dárce KD.

1.7.2 GVHD

Reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus host disease, GVHD) je obrácený obraz rejekce štěpu. V případě GVHD je odmítán hostitel, nikoliv štěp samotný. Rejekce je způsobena aloreaktivními T-lymfocyty pocházejícími z transplantátu, které rozeznávají histokompatibilní antigeny tkání příjemce. Postihuje primárně kůži, játra a gastrointestinální trakt. (Heymer, 2002, str.9)

1.7.2.1 Akutní GVHD

Riziko rozvoje GVHD je vyšší u dětí, které byly transplantovány štěpem od nepříbuzného dárce. (Keesler, 2018)

„K rozvoji akutní GVHD (aGVHD) dochází do dne +100 od provedení transplantace, aGVHD postihuje zpravidla kůži, játra nebo sliznice trávicího traktu, její klinický obraz je velmi pestrý a představuje většinou kombinaci postižení více orgánů.“ (Mayer, 2008)

„Intenzita postižení jednotlivých orgánů se hodnotí jako **stadium** (stage) 1–4. Celkově se GVHD podle kombinace a stadia postižení jednotlivých orgánů hodnotí **stupněm** (grade) I–IV.“ (Mayer, 2008)

Klasifikace akutní GvHD					
Stage	Kůže	Játra (bilirubin)	GIT		
1	exantém pod 25% povrchu	34–51 µmol/l	průjem nad 500 ml/den nebo perzistující nauzea		
2	exantém 25–50% povrchu	52–102 µmol/l	průjem nad 1 000 ml/den		
3	exantém nad 50% povrchu	103–255 µmol/l	průjem nad 1 500 ml/den		
4	generalizovaná erytdermie s bulózními formacemi	> 256 µmol/l	silná bolest břicha a/nebo ileus		
Grade					
I	1–2	0	0		
II	3	1	nebo	1	
III	–	2–3	nebo	2–4	
IV	4	4	nebo	–	

Tabulka 2: Klasifikace akutní GVHD (Krejčí, 2009)

1.7.2.2 Chronická GVHD

Chronická GVHD je dlouhodobá, oslabující komplikace po transplantaci krvetvorných buněk. (Hamilton, 2017). Je způsobena podobně jako akutní GVHD aloreaktivními T-lymfocyty a skrytě přechází z akutní formy do chronické. V krvi pacientů s chronickou formou GVHD jsou přítomny cytotoxické lymfocyty příjemce a IL-2 produkující T-helper buňky. (Heymer, 2002, str. 20–21)

Chronické zdravotní komplikace vážící se k chronické GVHD, jako jsou poruchy zraku, dysfunkce plic, endokrinopatie a muskuloskeletární postižení, mohou vyžadovat multidisciplinární přístup a podporu. Chronickou GVHD provází snížená kvalita života, zvýšené riziko mortality spojené s léčbou, psychologické symptomy, snížený funkční stav pacienta a prolongovaná doba užívání imunosupresiv. (Hamilton, 2017; Pidala, 2019)

Chronická GVHD může způsobit také postižení kloubů a vést k bolestivosti a ztrátě rozsahu pohybu. (Janin, 1994; Flowers, 2009) Chronická GVHD může ovlivňovat více kloubů, ale nejčastěji se jako první rozvine u prstů na ruce. (Inamoto, 2014)

Inaba *et al* (2012) uvádí, že děti po TKD s GVHD měly větší ztrátu svalové hmoty než děti, u kterých se GVHD neprojevovala. Děti trpící GVHD po TKD měly horší výsledky testů neuromuskulární funkce než děti bez GVHD. (Hovi, 2010)

Klasifikace chronické GvHD

Limitovaná chronická GvHD:

Jedna z následujících variant či obě dvě:

1. lokalizované postižení kůže
2. hepatální dysfunkce způsobená chronickou GvHD

Extenzivní chronická GvHD (varianta 1 nebo varianta 2 + 3):

1. generalizované postižení kůže *nebo*
2. lokalizované postižení kůže a/nebo hepatální dysfunkce způsobená chronickou GvHD *plus*
3. a) jaterní biopsie prokazující chronickou agresivní hepatitidu, „bridging“ nekrózu či cirhózu *nebo*
b) postižení očí: Schirmerův test – méně než 10 mm *nebo*
c) postižení slinných žláz či sliznice dutiny ústní – nutná histologická verifikace *nebo*
d) postižení kteréhokoli jiného cílového orgánu

Tabulka 3: Klasifikace chronické GVHD (Krejčí, 2009)

1.7.3 Další akutní komplikace

1.7.3.1 Selhání štěpu

„Štěp může selhat primárně (vůbec nedojde k jeho přihojení) nebo sekundárně (po předchozím přihojení dojde k rejekci). V etiologii hrají roli především nedostatečně kvalitní štěp, nedostatečné uchycení křvetvorných buněk v kostní dřeni a imunologické faktory.“ (Krejčí, 2009)

1.7.3.2 Imunosuprese

Imunosuprese, která následuje po allogenní TKD, může vyústit v negativní fyziologické adaptace vedoucí k redukci fyzické výkonnosti. Imunosuprese cyklosporinem nebo jiným calcineurinním inhibítorem může vést k poškození endotelu cév, na jehož základě se mohou vyvinout následné kardiovaskulární komplikace, trombóza a hemolytická anémie. (West, 2014; Tsakiris, 2009; Miano, 2008)

U imunokompromitovaných pacientů po TKD jsou časté infekce cytomegalovirem. (Krejčí, 2006)

1.7.3.3 Infekce

Pacienti po TKD jsou ohroženi rozvojem infekce. Rizikové faktory zahrnují neutropenii a narušení anatomických bariér (poškození sliznic a cév), imunodeficienci, funkční asplenie a imunosupresivní terapie pro léčbu GVHD. (Rastogi, 2018)

Hlavním zdrojem infekcí je přechod endogenních střevních bakterií do gram negativní infekce (pseudomonády, klebsielly, *e. coli*) nebo rozvoj gram pozitivních infekcí (zlatý stafylokok, streptokoky a enterokoky) skrz exogenní vstup bakterií žilními vstupy. Antibiotická léčba by měla být nasazena empiricky na základě bakteriální kultivace. (Rastogi, 2018; Soubani, 2016)

Dalším zdrojem infekce u pacientů po TKD mohou být plísně. V raných fázích je nejčastější plísňovou infekcí *candida albicans*, v posttransplantační fázi je nejčastější infekce *aspergillus*. (Rastogi, 2018; Maertens, 2011)

Nejčastějším zdrojem virové infekce bývá CMV (cytomegalovirus), herpes zoster a virus EBV (Epstein-Barrové). (Waghmare, 2016)

1.7.4 Následky přípravného režimu

Přípravný režim na TKD může vést k poškození buněk epitelu a endotelu buď přímo (chemoterapií a radioterapií), nebo nepřímo produkcí škodlivých cytokinů. Ty mohou poškodit sliznice trávicího traktu a způsobovat nevolnost, zvracení a průjem. (Miano, 2008)

Tyto symptomy mohou snížit aktivitu pacienta, omezit jeho možnosti cvičení a prodloužit dobu, kdy je upoután na lůžko. Tyto komplikace společně způsobují ztrátu svalové hmoty.

Dále může postižení trávicího traktu ztěžovat příjem potravy, což vede k únavě a dalšímu snížení fyzické aktivity pacienta. (West, 2014)

Přípravný režim může ovlivnit endotel cév a tím způsobit horší perfuzi kosterního svalstva. Nízký počet červených krvinek a anémie mohou zvyšovat únavu pacienta.

Terapie antracyklinem nebo cyklofosfamidem v přípravném režimu může působit kardiotoxicky, busulfan může mít toxický vliv na plíce a dále snížit výkonnost pacienta. (West, 2014; Simbre, 2005)

1.7.5 Další dlouhodobé komplikace – funkčně-motorické následky

Přípravný režim pro TKD ve formě ozařování a/nebo intenzivní chemoterapie může mít za následek dlouhodobý neuropsychologický deficit zejména u dětí, které byly léčeny ve velmi nízkém věku. (Smedler, 2008)

Snížená kostní hustota, zhoršená kardiovaskulární výkonnost a zvýšené riziko obezity jsou známými dlouhodobými následky u dětí po TKD. (Bogg, 2015) Společně se snížením kondice mohou pacienti po TKD trpět zhoršením balančních funkcí. (Morishita, 2015)

Smedler (2008) ve své studii uvádí, že děti, které byly léčeny v přípravném režimu pouze chemoterapií, trpí vzhledem k normě daného věku mírnými až středními následky ve vizuálně-prostorovém kognitivním vnímání, pozornosti, psychickém tempu a funkční paměti. Tyto následky byly pouze subklinického charakteru.

Děti, které byly léčeny celotělovým ozářením, vykazovaly závažnější neuropsychologické deficity, které měly negativní dopad na jejich každodenní život, adaptaci a vzdělávání.

1.7.5.1 Zhoršení kardiopulmonárních funkcí

Mnoho pacientů po TKD trpí zhoršením kardiopulmonárních funkcí. Pacienti po TKD mají oproti pacientům, kteří v rámci léčby akutní lymfoblastické leukemie TKD nepodstoupili, zhoršenou aerobní kapacitu a sníženou fyzickou aktivitu.

Dýchací systém může být postižen i v případě rozvoje chronické GVHD (viz kapitola GVDH). (Mohammed 2019; Smith, 2015)

1.7.5.2 Neuropatie

Periferní neuropatie a myelopatie je vzácnou komplikací po TKD. (Kawakami, 2013)

Chemoterapeutika mohou poškodit strukturu nervového systému a způsobit řadu neuropatií. Mohou poškodit silná i slabá nervová vlákna, senzoričká i motorická, způsobit demyelinizaci, poškození axonu, poškození hlavových nervů i autonomního nervového systému. (Cioroiu, 2017)

Dopad chemoterapie na nervový systém se liší druhem použitého léčiva a velikostí kumulativní dávky. (Banach, 2017) Mezi nejčastější symptomy patří mravenčení, bolest (může být mírná a stabilní, může přicházet ve vlnách, může mít charakter pálení), může se objevit snížená citlivost končetin nebo naopak zvýšená citlivost na dotek, teplotu, tlak nebo bolest, může se objevit svalová slabost. (Brown, 2019)

Jednou z nejčastějších neuropatií způsobenou antineoplastickými agens je stav známý jako chemoterapií indukovaná periferní neuropatie. (CIPN) (Dawn, 2014)

Symptomy CIPN se zpravidla objevují pozdě, týdny až měsíce po dokončení léčby a jejich závažnost je závislá na kumulativní dávce léčby. Příznaky (bolest, senzorické abnormality) mohou přetrvávat i měsíce po ukončení léčby. (Banach, 2017; Zajączkowska, 2019)

1.7.5.3 Steroidní myopatie

Steroidní myopatie je častou komplikací u pacientů s akutní či chronickou formou GVHD, kteří byli metodou první volby léčeni imunosupresí kortikosteroidy. Efekt je závislý na dávce kortikosteroidů. Dávka 10 mg prednisonu denně může způsobit proximální oboustrannou slabost dolních končetin. (Lee, 2006). Myopatie ovlivňuje nejvíce rychlá vlákna. Pacienti mohou mít omezenou sebeobsluhu, mohou být ohroženi pády. (Perreira, 2011)

Individualizovaný cvičební plán a cílená rehabilitace mohou mít příznivý dopad na steroidy indukovanou myopatii a mohou poskytnout pacientovi náhradní adaptivní techniky po dobu svalového oslabení. (Mohammed, 2019b)

1.7.5.4 Únava

Zvýšenou únavu po TKD zažívá rok až 15 let po transplantaci mezi 3–41 % všech dospělých pacientů. Fyzická aktivita může tuto únavu zmírnit, má dokonce lepší výsledky než farmakologický management neurostimulační medikací. (Gielissen, 2007; Baumann, 2010)

1.7.5.5 Avaskulární nekróza

Pacientům na chronické terapii glukokortikoidy po allogenní TKD hrozí rozvinutí avaskulární nekrózy kloubů, následkem které může docházet k omezení pohybu a jeho rozsahu (range of motion, ROM). Ke zmírnění bolesti takto postižených kloubů může pomoci fyzioterapie posílením svalů, které kloub obklopují a stabilizují. Dalším způsobem zmírnění bolesti takto postiženého kloubu může být elektroléčba nebo myofasciální techniky. (Vulpiani, 2012; Beardsley, 2012; Mohammed, 2019)

1.7.5.6 Osteoporóza

Osteoporóza patří mezi metabolické onemocnění kostí, které postihuje 24–50 % pacientů v rozmezí 2–12 měsíců po allogenní TKD. Frakturami na podkladě osteoporózy jsou nejvíce ohroženi pacienti s chronickou GVHD na dlouhodobé terapii kortikosteroidy. (Petropoulou, 2010; Tauchmanová, 2007; Hautmann 2011)

1.7.5.7 Snížení kvality života

Oberg *et al* (2013) ve své studii uvádí, že děti po TKD testované pomocí PedsQL 4.0 Generic Core Scale, mají srovnatelnou kvalitu života v emoční a sociální rovině jako zdravé děti. Signifikanční rozdíl byl však ve fyzické aktivitě. Více než polovina testovaných dětí měla problém s vysokou intenzitou běhu, silou, cvičením, projevovala se u nich únava a bolest.

1.8 Průběh TKD

1.8.1 Přípravný režim

Může jít preferenčně o podání cytostatik, případně o celotělové ozáření. Nezralý mozek je výjimečně citlivý na předtransplantační režim, který může ovlivnit funkci CNS (centrální nervová soustava) a dlouhodobý vývoj dítěte. (Krejčí, 2018; Smedler, 2008)

1.8.2 Transplantace

Samotná transplantace kostní dřeně představuje intravenózní podání štěpu krvetvorných buněk. (Krejčí, 2008)

1.8.3 Hospitalizace na transplantační jednotce

V prvních týdnech po transplantaci je pacient izolován v chráněném prostředí. Začíná proces obnovy imunitního systému a pacientovi jsou pro nefunkční krvetvorbu dodávány krvinky v podobě transfuzí. (Sedláček, 2019)

K uchycení štěpu krvetvorných buněk a postupné obnově krvetvorby dochází do 2–3 týdnů po transplantaci periferních krvetvorných buněk, po transplantaci štěpu z kostní dřeně je tato doba o něco delší. (Krejčí, 2009)

1.8.4 Propuštění do domácího ošetřování

Před návratem domů je nutné minimalizovat riziko infekce v domácnosti a provést důkladný úklid. Je nutné eliminovat pokojové rostliny a na čas zamezit styk s domácími mazlíčky. Úprava imunitního systému trvá 12–18 měsíců po transplantaci. Je nutné dodržovat nízkobakteriální dietu, jídlo musí být tepelně upravené a konzumované ihned po přípravě. Pacient smí chodit ven, ale neměl by se pohybovat v prostředí s velkým počtem lidí a znečištěném prostředí. Je vhodné zvýšit používání ochranných pomůcek a dbát na zvýšenou hygienu. (Haluzíková, 2015)

1.9 Fyzická aktivita u dětí po TKD

Zařazení fyzioterapie do léčebného procesu je důležité již před zahájením přípravné fáze léčby.

Pacient by měl projít celkovou tělesnou prohlídkou a zhodnocením zahrnujícím objektivní změření jeho síly a vytrvalosti tak, aby bylo možné mapovat v průběhu léčby změny jeho fyzického stavu. Vzhledem k tomu, že jsou pacienti po TKD unikátní skupinou (kvůli následkům chemoterapie, a/nebo GVHD), nemusí tradiční pojetí fyzioterapie odpovídat požadavkům konkrétních pacientů. (Mohammed, 2019b)

Existuje mnoho faktorů, které se podílejí na intoleranci fyzické zátěže u dětí v průběhu předtransplantační fáze, krátce po transplantaci a v posttransplantační fázi. Zahrnují vedlejší účinky chemoterapie a ozařování, zvýšenou imobilitu v důsledku upoutání na lůžko, infekce, negativní efekt imunosupresiv a GVHD, které mohou narušit kardiorepirační výkonnost, svalovou sílu a svalovou funkci. Využití cvičení jako léčebného postupu může být významnou cestou, jak zmírnit fyzickou nemocnost. (West, 2014)

Úloha a rozsah fyzioterapie poskytované pacientům podstupujícím TKD je špatně definovaná, takže ani terapeuti, ani pacienti v některých případech nemusí vědět, jaké výhody jim může fyzioterapie přinést jak před TKD, tak po ní. Dalším problémem při poskytování vhodné fyzioterapeutické péče je nedostatek rehabilitačních pracovníků, kteří mají zkušenosti s transplantovanými pacienty. (Mohammed, 2019b)

V České republice chybí obecné směrnice a doporučení pro fyzioterapii a pohybový režim dětských i dospělých pacientů po TKD.

Transplantační jednotka FN Motol (Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol) na svých webových stránkách poskytuje pacientům komplexní doporučení ohledně léčby, k

pohybovému režimu však nalezneme pouze doporučení v záložce „návrat do běžného života“:

„Může moje dítě sportovat?“

Do vynětí katetru doporučujeme omezit ve škole tělesnou výchovu a především míčové hry.“

Transplantační jednotka FN Brno má pro pacienty po TKD k dispozici na svém webu ke stažení brožuru „Vysokodávkovaná protinádorová chemoterapie“ (Mayer, 1999), bohužel o metodických postupech v oblasti fyzioterapie se nezmiňuje.

Obecnou metodiku fyzioterapie s pacienty po TKD vypracoval například Mohammed (2019a), pracuje ale pouze s dospělými pacienty. Pro každého pacienta doporučuje sestavit individuální cvičební plán s ohledem na předchozí muskuloskeletární komplikace, konzultuje návrat do pracovního procesu, aby mohl přizpůsobit cíle rehabilitace pro udržení co nejvyšší funkční kapacity pacienta a zjednodušit návrat do zaměstnání. Fyzioterapeut také musí vzít v potaz medikaci pacienta vzhledem k možným vedlejším následkům léčby.

1.9.1 Kontraindikace PA u dětí po TKD

Jedinou kontraindikací pohybové aktivity (PA) u dětí po TKD je počet jejich krevních destiček. Mohammed (2019a) doporučuje dle počtu destiček upravit intenzitu PA (viz tab. 4).

Počet destiček	Intenzita cvičení
5000/mcL	Velmi lehká
5000–20,000/mcL	Lehké až střední
21,000–30,000/mcL	Střední
31,000–50,000/mcL	Střední až intenzivní

- *Tabulka 4: Doporučená intenzita cvičení v závislosti na počtu krevních destiček pacienta (Mohammed, 2019a)*

Velmi lehká	Lehká až střední	Střední	Intenzivní
aktivní pohyby / asistované aktivní pohyby	Aktivní pohyby	Trénování motorických dovedností svalů	Stretching / protahování
Základní ADL (sezení na posteli nebo v židli)	Pohyb v rámci pokoje	Neomezený pohyb i mimo pokoj	Posilování
Hygiena	Přesuny	Vytrvalost	Progresivní odporová cvičení
Mobilita v rámci lůžka (otáčení se, vstávání do sedu)	ADL - stání u postele	Dynamický nácvik balance/koordinace (nepravidelné povrchy)	Skákání, lezení, překážková dráha
Terapeutické aktivity v rámci lůžka	Statický balanc na pevném podkladu (podlaha nebo podložka)		

Tabulka 5: Rozdělení cvičení dle intenzity (Mohammed, 2019a)

1.9.2 PA při hospitalizaci na TJ

Chamorro Viña (2010) sestavila cvičební program pro dětské pacienty podstupující TKD od přípravného režimu až do fáze přihojení štěpu (3 týdny po TKD). Cvičební program byl složen jak ze silového, tak aerobního tréninku. Délka cvičení byla plánována na 50 min 5× týdně, kdy tři tréninky byly pouze aerobní a dva kombinované (aerobní a silové).

1.9.3 PA v přípravném režimu

Předtransplantační zdatnost pacienta může mít pozitivní vliv na uzdravení a následnou kvalitu života. Fyzioterapeut může zhodnotit předtransplantační zdatnost pacienta a stanovit cvičební program pro zlepšení pacientova zdraví. (Wallek, 2018; Mohammed, 2019)

Celkové funkční zhodnocení pacienta může dříve zachytit počínající funkční problém. (Mohammed, 2017)

1.9.3.1 Cvičení pro zvýšení zdatnosti

Vercher (2016) uvádí příklad cvičebního režimu s tříletým pacientem. Fyzioterapeut pacienta navštěvoval 3–5× v týdnu, délka jednotky byla minimálně 10 minut. Cílem cvičení bylo zlepšit sílu dolních končetin, zvýšit vytrvalost, aerobní a funkční kapacitu pacienta.

Cvičení bylo složeno z funkčních aktivit a her, cvičební lekce zahrnovaly chůzi, chůzi do schodů a jízdu na tříkolce. Terapeut například připravil hledání pokladu tak, aby pacienta motivoval k chůzi delší než 6 minut, čímž se zlepšila jeho aerobní kapacita, navíc byly přidány změny pozice (ze sedu do stoje a naopak, přesuny na tříkolku apod.). Pacient takovou formu cvičení toleroval bez bolesti a únavy.

Baumann (2010) cvičí s dospělými pacienty před TKD na bicyklovém ergometru 2x denně od 10 do 20 minut v intenzitě 20 % z pacientovy submaximální zátěže dle SF (180 tepů minus věk).

1.9.3.2 Cvičení pro zvýšení síly

Vercher (2016) cvičí s tříletým pacientem v přípravném režimu formou hry. Posílení dolních končetin trénuje zvedáním hraček z podlahy, zvedáním se na špičky pro hračky, chozením na schůdek a ze schůdku nebo kopáním do balonu. Při provádění dřepu je pacient motivován k flexi v kolenu více než 90 °.

V průběhu každé lekce bylo cílem provést alespoň 20 repeticí každého cviku při alespoň třech lekcích během týdne.

1.9.3.3 Funkční cvičení

Vercher (2016) používá pro zlepšení balančních schopností tříletého pacienta v přípravném režimu házení váčku s fazolemi ve stoje. Cílem bylo cvik provést 20× při alespoň třech lekcích během týdne.

1.9.4 Při hospitalizaci na TJ po TKD

Fyzická aktivita v průběhu transplantační fáze zvyšuje zdatnost pacienta a snižuje únavu. (Morrison, 2016) Cvičební jednotky během hospitalizace mohou pomoci potlačit úbytek síly, zdatnosti, snížení hustoty a mineralizace kostí a mohou zvýšit celkovou kvalitu života pacientů po TKD. (Bogg, 2015)

Kim (2005) používá sérii relaxačních dechových cvičení, které výrazně snižují únavu u dospělých pacientů.

Bogg (2015) uvádí, že cvičební jednotka složená z aerobních cvičení, silové zátěže a balančních cviků v nízké až střední intenzitě po dobu 60 minut týdně je pro většinu dětských pacientů po

TKD bezpečná a proveditelná. Vzhledem k proměnlivému zdravotnímu stavu pacientů by měla být možnost cvičení 5× v týdnu.

Baumann (2010) v průběhu přihojování štěpu cvičí s pacientem 5x v týdnu vždy 20 minut, jde o kombinaci chůze, stretchingu a výstupu na stupínek. Nepřekračuje SF 150/min a krevní tlak 150/90 rtuť. sl.

Jarden (2009) cvičí s dospělými pacienty za pomoci multinodálního programu. 5x v týdnu 15–30 minut na statickém bicyklovém ergometru, 5x v týdnu 20 min stretching, 3x týdně 15–20 min odporový trénink, 2x týdně 20 min progresivní relaxace, vše doplňuje psychoedukací.

Pacienti po TKD mohou mít cytopenii zvyšující riziko krvácení, a proto by měli být při cvičení pod dozorem zkušeného terapeuta, který může prováděné cviky upravit, a snížit tak riziko zranění. Cvičení by mělo být zaměřeno na samostatnost, ADL a bezpečnost pacienta. Trombocytopenie někdy bývá kontraindikací ke cvičení, ale kontrolované cvičení pod dozorem terapeuta se ukázalo jako bezpečné i pro pacienty s trombocytopenií. (Baumann, 2010; Rexer, 2016;)

1.9.5 V domácím prostředí

San Juan (2007) popisuje benefity osmitýdenního cvičebního programu u dětských pacientů po TKD, kteří nepřesáhli 12 měsíců po TKD. Nepředstavuje však cvičební program v domácí péči, ale osmitýdenní pobytový cvičební program v nemocnici.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol se k pohybové aktivitě pacientů propuštěných do domácího ošetřování po TKD vyjadřuje pouze stran úpravy běžného režimu: „V domácí péči není zakázáno brát dítě ven. Nemělo by však navštěvovat místa s větší koncentrací lidí. I přes zdánlivě dobrou fyzickou kondici je pacient v onkologické léčbě často a více unaven, a proto nejsou vhodné dlouhé výlety. Optimální je kratší procházka do lesa nebo parku.“

Pro dospělé pacienty po TKD používá Hacker (2011) šestitýdenní program ke zvýšení síly, složený z jedenácti cviků: osm s odporovou gumou (rozpažování, bicepsový zdvih, extenze tricepsu, krčení ramen, přitahy k bradě, laterální zdvihy v rozpažení, flexe a extenze kolen), tři s vahou vlastního těla (kliky o stěnu, dřepy a sklapovačky). Pacienti jsou instruováni nejprve zvýšit počet setů o 8–10 opakováních a až poté zvýšit odpor gumy.

1.10 Testování dopadů TKD na fyzickou zdatnost a jiné aspekty života dětských pacientů

1.10.1 Měření zdatnosti

Nejčastěji používaným testem zdatnosti pro pacienty po TKD je šestiminutový test chůze (6-minute walking test, 6MWT). Pro evaluaci vytrvalosti jej používal ve svých studiích Vercher (2016) u dětských pacientů a Morishita (2015) a Mohammed (2019a) u dospělých pacientů.

El Jawahri (2014) používá k určení funkčního statusu dospělých pacientů po TKD dvouminutový test chůze (2MWT). Stejný test pak pro dospělé pacienty s chronickou formou GVHD doporučují také Pidala (2019) a Fiuza-Luces (2016).

Jarden (2009) testuje aerobní kapacitu dospělých pacientů stupňovitým testem na bicyklovém ergometru, funkční kapacitu pak dvouminutovým testem schodů.

Morishita (2015) dále používá k testování balančních schopností dospělých pacientů po TKD time up and go test (TUG) a body sway test na gravicorderu. Za pomoci měření centra tlaku (centre of pressure, CoP) určuje trajektorii, kterou opíše těžiště, zatímco pacient nehybně stojí na plošině přístroje po dobu 60 s, a to jak s otevřenýma, tak se zavřenýma očima.

Mohammed (2019a) používá jako doplňkový test zdatnosti 30sekundový test vstávání ze židle.

1.10.2 Měření síly

Vercher (2016) určuje sílu dolních končetin tříletého pacienta observací, kolik zvládne udělat dřepů a v jaké jsou kvalitě.

Morishita (2015) testuje sílu dospělých pacientů po TKD pomocí hand-grip dynamometru a opakovanými dřepy. Hand-grip dynamometr používá společně s blíže neurčeným testem síly horních a dolních končetin také Mohammed (2019a) a k testování dospělých pacientů s chronickou GVHD Fiuza-Luces (2016).

Jarden (2009) testuje sílu pacientů za pomoci chest pressu a extenze DKK dle 1 RM pacienta, dále testuje sílu za pomoci dynamometru – testuje flexi lokte a extenzi kolene.

1.10.3 Baterie testů

DeLuca (2013) používá pro hodnocení motorických funkcí dětských pacientů po ALL (nikoliv však po TKD) BOT-2 test a MBAC-2.

Vercher (2016) používá pro hodnocení motorických funkcí tříletého pacienta po ALL „Multi-attribute health status classification system (HUI3) utility scores“ a „The functional independence

measure (FIM)“. Pro testování vizuálně-motorických dovedností včetně jemné motoriky používá Barrera (2008) „Developmental Test of Visual Motor Integration(VMI-4)“, který poskytne informace o koordinaci oko–ruka.

Hovi (2010) testuje dětské pacienty po TKD sérií cvičení. Jedná se o:

- Výstup na stupínek – pacient po dobu 30 s vystupuje na stupínek, střídavě oběma nohama, hodnotí se počet repetíc.
- Opakované dřepy – pacient po dobu 30 s provádí dřepy. Opakovaně se dotýká značky na zemi a značky v individuální výšce své zvednuté paže.
- Sed-lehy – pacient se zvedá z lehu na zádech do sedu, s flektovanými DKK, které na zemi za kotníky přidružuje terapeut. Je zaznamenán počet opakování za 30 s.
- Sed a dosah – pacient sedí na zemi s nataženými DKK, plosky nohou má opřeny o pevnou krabici. Kolena přidržuje na zemi terapeut. Pacient je vyzván, aby se natáhl dopředu na krabici a posunul dlaně po krabici tak daleko, jak je to možné.
- Extenze zad – pacient leží na břiše na lavici, která mu umožní 45° flexi trupu, a je vyzván, aby za pomoci extenzorů trupu zvedl trup do roviny. Zaznamenává se počet repetíc za 30 s.
- Člunkový běh – pacient provádí 10 × 5 m běh, obě končetiny musí být při otáčení za čarou. Je zaznamenán čas v sekundách.

Pro testování dospělých pacientů Mohammed (2018) používá mimo jiné i „Lower Extremity Functional Scale (LEFS)“ a „Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (Quick-DASH)“.

1.10.3.1 BOT 2 test

Původní Oseretzky test je zaměřený na zjištění motorické zralosti a celkového motorického vývoje dítěte, hodnotí jemnou i hrubou motoriku a pochází z roku 1923. Další verzí byla americká úprava „Bruininks-Oseretzky Test of Motor Proficiency (BOTMP)“. (R. Bruininks, 1978)

V roce 2005 byl test upraven na novou verzi „Bruininks-Oseretzky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2)“. (R. H. Bruininks, 2005) V této podobě test obsahuje několik desítek položek, rozdělených do subtestů zaměřených na koordinaci, přesnost, rychlost a spojení různých

pohybů. BOT-2 představuje možnost testování probandů mezi 4–18 lety. (Bruininks, Oseretzky, 2005; Holický, 2005)

Plná verze testu trvá 40–60 minut. BOT-2 má také krátkou formu (Short Form), která zahrnuje dílčí úkoly z jednotlivých subtestů tak, aby popsala komplexní motoriku daného probanda. Krátká forma testu trvá 15–20 minut. Použití krátké formy BOT2 sice trvá kratší dobu, ale testuje se menší počet subtestů, a tak se zvyšuje možnost nepřesnosti získaných výsledků.

Realibilita kompletního BOT-2 testu se pohybuje v rozpětí 0,90 až 0,97. (Wuang et al., 2009). Korelace mezi krátkou a dlouhou formou testu je 0,80. (Cools et al., 2008)

1.10.3.2 MABC

MABC-2 je aktualizovaná baterie motorických testů MABC (Henderson et al., 1992), vycházejících z testu „Test of Motor Impairment (TOMI)“ a z původního testu Oseretsky (Burton & Miller, 1998; Simons, 2004).

Testovací baterii tvoří tři části: standardizovaná testová baterie, dotazník („checklist“) a intervenční manuál. Standardizovaná testová baterie a dotazník jsou zaměřeny na identifikaci a popis postižení motorických funkcí. Testová baterie vyžaduje součinnost dítěte, ale dotazník vyplňuje dospělý, který hodnotí motorické schopnosti posuzovaného dítěte.

Baterie posuzuje tři věkové skupiny: 3–6 let, 7–10 let a 11–16 let. Pro každou věkovou skupinu je určena sada osmi testů, rozčleněných do tří komponent: jemná motorika, hrubá motorika a rovnováha. Celý test trvá 20–40 minut. Realibilita testu se pohybuje v rozpětí 0,49 až 0,70 (Visser & Jongmans, 2004).

U testu MABC-2 nenalezneme při vyhodnocení informace o nadprůměrných výsledcích u jedinců a je designován spíše pro mladší děti. (Cools, 2008).

1.10.4 Psychologická šetření

1.10.4.1 Dotazníky kvality života

Vercher (2016) používá ke zjištění kvality života „Multiattribute health status classification system (HUI3)“, který vyplní rodič dítěte.

Rogers (2015) používá pro dětské pacienty po TKD verzi dotazníku „PedsQL Cancer Module“.

Důležitým dotazníkem je upravená verze dotazníku „PedsQL Stem Cell Module“, který je speciálně přizpůsobený dětským pacientům po TKD. (Lawitschka, 2014)

U dospělých pacientů je časté použití dotazníku EORTC QLQ-C30 dotazníku. (Mohammed, 2019a)

Fiuza-Luces (2016) využívá u dospělých pacientů s chronickou GVHD HAP dotazník, SF-36 dotazník, FACT-BMT dotazník a L-cGvHD-SC, specificky pro získání informací týkajících se GVHD.

1.10.5 Měření bolesti

Plevlová (2012) pro *Pediatric pro praxi* nabízí přehled možností testování bolesti u dětí. Zdůrazňuje důležitost hodnocení bolesti dle věku hodnoceného dítěte. Děti mají schopnost vyjádřit bolest zhruba od osmnácti měsíců. Při hodnocení bolesti batolete je nutné sledovat jeho neverbální projevy, předškolní dítě popíše bolest verbálně, ale nepřesně, školní dítě a dospělý dokáže popsat charakter i intenzitu bolesti.

Škály měření bolesti je možno rozdělit na observační a sebehodnotící. Zahrnují jak fyziologické indikátory bolesti, ale i indikátory behaviorální. Je nutno brát v potaz připomínky rodičů, kteří dokáží zachytit signály svého dítěte. (Sikorová, 2011)

U dětí do tří let Plevlová (2012) doporučuje užívat následující škály hodnocení bolesti: *CRIES (Crying, Requires O2 above Sa O2 95 %, Increased vital signs, Expression and Sleeplessness)* pro hodnocení pooperační bolesti, *NIPS (Neonatal/ Infant Pain Scale)* – škála bolesti novorozenců a *PIPP (Premature Infant Pain Profile)* – profil bolesti u nedonošenců.

U předškolních dětí doporučuje Plevlová (2012) používat subjektivní hodnocení. Nejširšího klinického významu hodnocení bolesti nabývají vizuální škály, jako je například „Oucher“, česky se dá označit jako „bolítoč“. Kombinuje dětské obličejové vyjadřující různý stupeň bolesti a škálu číselných hodnot. Jinou škálou může být „Faces Scale“ – škála afektivních výrazů obličejové. Škály se liší počtem obličejů, způsobem nakreslení a umístěním. U školních dětí Plevlová doporučuje užívat klinický rozhovor s dětmi a jejich rodiči a vizuální analogové škály – nejčastěji úsečka s verbálním označením konců škály. U starších dětí je možno užívat formální myšlení – jsou schopny označit bolest číselnou hodnotou, např. od 1 do 10.

Vercher (2016) používá k hodnocení bolesti tříletého pacienta po TKD „Wong-Baker (Faces) Pain Scale“.

1.10.6 Jiná šetření

Jedním z nejdůležitějších parametrů, který je třeba u pacientů sledovat, jsou plicní funkce, které mohou být postiženy GVHD. Fiuza-Luces (2016) testuje pacienty s chronickou GVHD přenosnou spirometrií.

Bogg (2015) sleduje pohybovou aktivitu dětí po TKD dotazníkem „New South Wales school children’s population survey“. Je zaznamenán druh aktivity, četnost, trvání v průběhu předchozího letního a zimního semestru. Aktivitám je přiřazen metabolický ekvivalent (MET) a srovnán s národním doporučením pro Austrálii (alespoň 1 hodina střední až energeticky náročnější pohybové aktivity denně). Pacienti po TKD cvičili průměrně 52 minut denně (z doporučené hodiny), nejméně cvičila skupina pacientů do 2 let od TKD, starší 13 let (32 min denně), nejdéle pak děti více než 2 roky po TKD a mladší 12 let (107,9 min denně).

Do měření funkční kapacity pacienta můžeme zahrnout i ROM, a protažitelnost fascií (Fiuza-Luces, 2016).

Bogg (2015) dále sleduje screentime, tedy dobu, jakou děti po TKD stráví před obrazovkou, jelikož tato může mít negativní dopad na množství fyzické aktivity.

2 CÍLE A HYPOTÉZY

2.1 Cíle práce

Práce si dává za cíl zjistit dlouhodobé funkčně-motorické následky u dětí, které podstoupily TKD před jedním až pěti lety, k čemuž používá baterii motorických testů BOT-2. Vytýčuje několik hypotéz, které mohou ovlivnit funkčně-motorické schopnosti u dětí po TKD. Jejich ozřejmění může mít vliv na průběh rehabilitace u dětí po TKD z dlouhodobého hlediska.

2.2 Hypotézy

- H 1: Děti transplantované autologně mají nižší motorické následky než děti transplantované allogenním dárcem.
- H 2: Děti transplantované po 10. roce života mají vyšší funkčně-motorické následky.
- H 3: Čím delší doba uplynula od TKD, tím menší jsou motorické následky u dětí.
- H 4: Čím vyšší stupeň GVHD se u dětského pacienta projevil, tím větší jsou jeho motorické následky.
- H 5: Děti léčené kortikoidy mají vyšší motorické následky než děti bez kortikoidů.
- H 6: Děti, které podstoupily ozařování, mají vyšší motorické následky než neozařované děti.

3 METODIKA

3.1 Pacienti

Pacienti byli rekrutováni z Transplantační ambulance FN Motol MUDr. Keslovou.

Kritéria výběru byla:

1. Pacient podstoupil TKD v dětském věku.
2. Od transplantace pacienta uběhl alespoň 1 rok.
3. Pacient je schopný fyzické zátěže trvající déle než hodinu.
4. Pacient je ve věku mezi 4–18 lety.
5. Pacient je schopen porozumět instrukcím testu v českém jazyce.

Anamnestická data pacientů byla získána od MUDr. Keslové z transplantační ambulance FN Motol, která mi je pro účely diplomové práce laskavě poskytla ze zdravotnické dokumentace pacientů.

3.2 Čas

Všechna měření probíhala od září 2017 do října 2018. Měření probíhalo ve všední dny dopoledne v rámci preventivní návštěvy Transplantační ambulance FN Motol. Měření trvalo přibližně 1 hodinu. Mezi jednotlivými subtesty měl pacient možnost si odpočinout dle svých preferencí.

3.3 Examinátor

Všechna měření byla provedena stejným examínátorem (fyzioterapeutem) formou zaslepené studie (v době měření neměl examínátor k dispozici anamnézu pacienta krom jména, věku a preference ruky a nohy). Všechna měření probíhala za přítomnosti doprovodu dítěte, který jej mohl slovně podpořit.

3.4 Prostory

Všechna měření probíhala na oddělení Dětské rehabilitace FN Motol. Měření jemné motoriky probíhala ve stejném cvičebním boxu, subtesty vyžadující prostor (testy na balančním hranolu, házení míčem, člunkový běh, skok do dálky) pak probíhaly na chodbě tohoto oddělení.

3.5 BOT-2 test

Bruinink-Osoretsky test byl zvolen zejména díky schopnosti určit percentilové zařazení testovaného dítěte ve zdravé populaci. Rovnou tedy získáme porovnání se zdravou dětskou populací, a tak je rovnou k dispozici kontrolní skupina.

BOT-2 měří několik kategorií, ze kterých získáme evaluaci jemné a hrubé motoriky.

BOT-2 test obsahuje testovací kit, administrační manuál, sadu pracovních listů a hodnotící listy.

Při testech, které probíhají vsedě, by mělo dítě vždy dosáhnout nohama na zem. Při testech na balančním hranolu je třeba, aby mělo k dispozici dostatek prostoru okolo sebe. Testy rychlosti běhu probíhají na 50 stop (15,24 m) dlouhé chodbě. Testy koordinace horních končetin probíhají na vzdálenost 10 stop (3 m) pro chytání hozeného míčku, 7 stop (2,1 m) pak pro házení na cíl. Vzdálenosti jsou na zemi vyznačeny za pomoci adhezivní pásky.

Před testováním je třeba určit preferenci ruky a nohy dítěte. Preference ruky při kreslení a jiných aktivitách pro jemnou motoriku se určuje tím, kterou rukou dítě nakreslí čáru. Preference ruky pro házení je určena tak, že je na stůl položen tenisový míček. Dítě je vyzváno, aby jej zdvihlo a hodilo po examinátorovi. Kterou ruku si zvolí, tu určíme za preferovanou. Pro určení preferované nohy je na zem položen tenisový míček a dítě je vyzváno, aby do něj koplo. Ta noha, kterou dítě použije, je určena jako preferovaná.

Před provedením každého bodovaného úkolu je třeba úkol dítěti řádně vysvětlit. K tomu může examinátor použít verbální instrukce, fyzickou demonstraci úkolu, případně přiložené fotografie. Test se měří pouze tehdy, pokud dítě dobře chápe zadaný úkol.

3.5.1 Dílčí testy

3.5.1.1 Preciznost jemné motoriky

Měření preciznosti jemné motoriky je sestaveno ze sedmi dílčích úkolů, část z nich testuje schopnosti kreslení a vedení linky, část testuje běžné dovednosti, jako je stříhání a překládání papíru. (viz přílohy, tab. 1 – Preciznost jemné motoriky)

3.5.1.2 Integrace jemné motoriky

Tento subtest obsahuje osm úkolů, které vždy spočívají v co nejpřesnějším překreslení tvaru dle předlohy. Hodnocené parametry jsou: základní tvar, uzavření tvaru, okraje, orientace, překryv, celková velikost. (viz přílohy, tab. 2 – Integrace jemné motoriky)

3.5.1.3 Manuální šikovnost

Test manuální šikovnosti spočívá v přesnosti a rychlosti během manipulace s drobnými předměty a sestává z pěti dílčích úkolů. (viz přílohy, tab. 3 – Manuální šikovnost)

3.5.1.4 Bilaterální koordinace

Testy bilaterální koordinace jsou založeny na schopnosti koordinace pohybu končetin – jak horních, tak i dolních, a schopnosti stejnostranné i kontralaterální koordinace. (Viz přílohy, tab. 4 – Bilaterální koordinace)

3.5.1.5 Balance

Testy balance a rovnováhy využívají stoj či chůzi po linii a na balančním hranolu s otevřenýma nebo zavřenýma očima a obsahují devět dílčích úkolů. (Viz přílohy, tab. 5 - Balance)

3.5.1.6 Rychlost běhu a obratnost

Testy zaměřené na rychlost běhu a obratnost spočívaly v člunkovém běhu, překračování balančního hranolu a skákání na jedné či obou nohách. Celkově je měřeno pět úkolů. (Viz přílohy, tab. č. 6 – Rychlost běhu a obratnost)

3.5.1.7 Koordinace horních končetin

Testování koordinace horních končetin probíhá za pomoci tenisového míčku a sleduje schopnost dítěte házet a chytat tento míček za různých podmínek. (Viz přílohy, tab. č. 7 – Koordinace horních končetin)

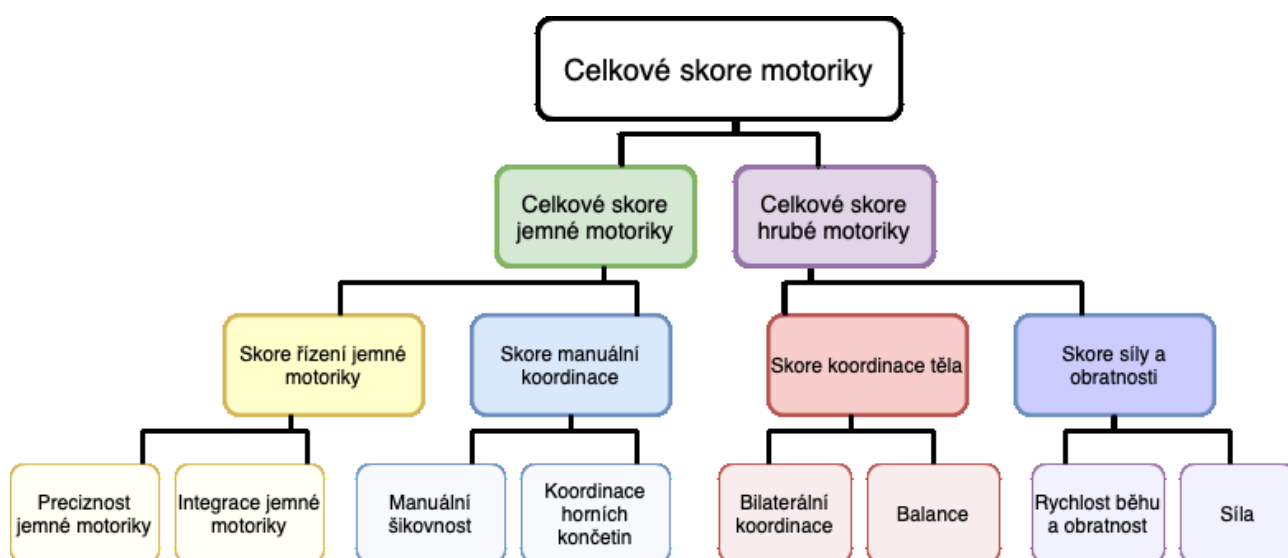
3.5.1.8 Síla

Měření síly je prováděno za pomoci několika silových cviků, a to skok do dálky, kliky – dámské či pánské, sedy-lehy, dřep na stoličku a v-up „věčko“ na zádové svaly. (Viz přílohy, tab. č. 8 – Síla)

3.5.2 Vyhodnocení subtestů

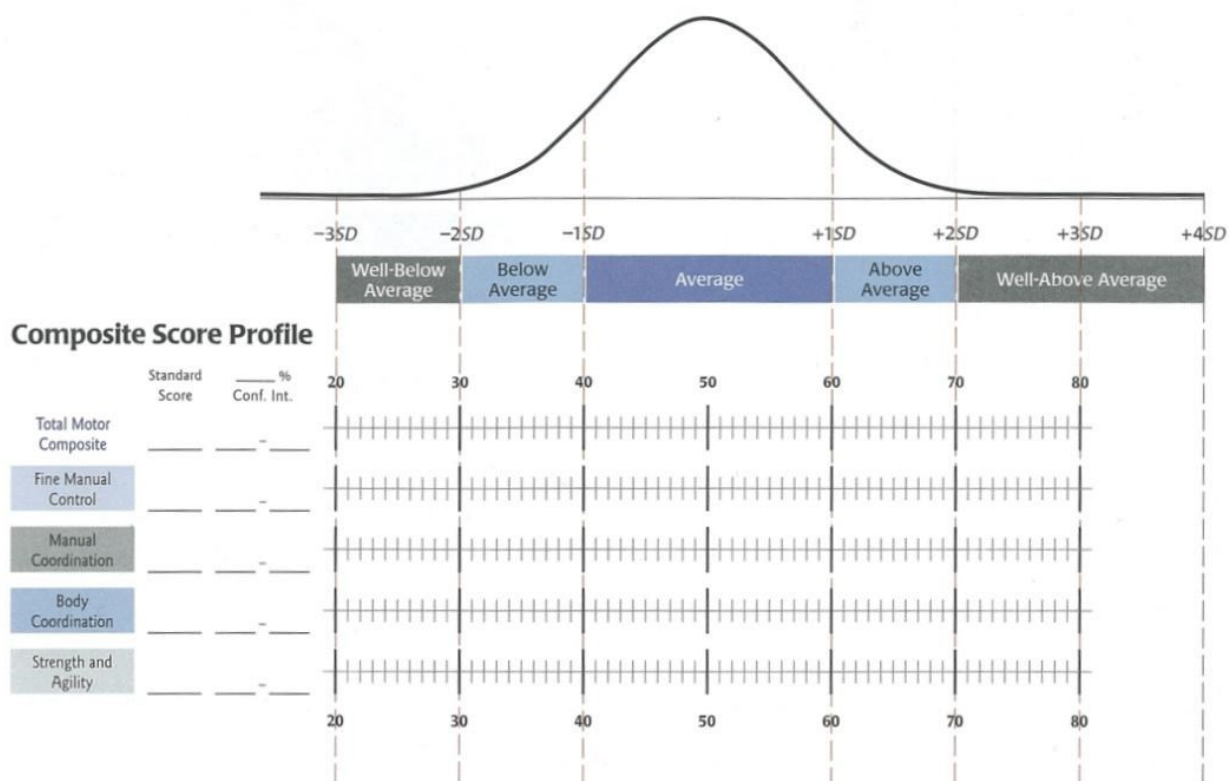
Každý testovaný pacient dosáhl v každém ze subtestů svého unikátního skóre (sečtení bodových hodnot jednotlivých úkolů v každém subtestu). Toto skóre se převádí na takzvané „Standard Score“, které již bere v potaz věkovou skupinu dítěte a odpovídá již percentilovému zařazení dítěte vzhledem k otestované zdravé populaci stejně starých dětí. Tento převod lze provést buď na základě tabulky v přiloženém anglickém manuálu, anebo za použití programu Q-global, který ze zadaných hodnot věku a skóre jednotlivých subtestů automaticky vypočítá „Standard skóre“ a percentil.

Jednotlivé hodnocené kategorie získáme sečtením skóre příslušných subtestů. (viz diagram)



Obrázek 2: Diagram složení jednotlivých hodnocených kategorií

Výsledky dílčích testů určují, zdali je testované dítě na škále normálních hodnot pro svoji věkovou kategorii, anebo se pohybuje v pásmu nad či podprůměru. Hodnoty uvádí přímo BOT-2 test.



Obrázek 3: Křivka rozložení percentilových skóre v dětské populaci

V pásmu průměru se tedy nalézají percentilové výsledky mezi 40–60, podprůměrné jsou výsledky mezi 30–40 a velmi podprůměrné jsou výsledky pod 30. Za nadprůměrné považujeme výsledky mezi 60–70, velmi nadprůměrné pak nad 70 percentil.

3.6 Statistika

Pro zhodnocení naměřených dat byla využita multivariantní regrese za použití výpočetního systému wolphram alpha. Závislost hypotéz byla zhodnocena pro každou kategorii BOT-2 testu zvlášť.

Jednotlivé proměnné ve statistickém vyhodnocení popisuje tabulka 6.

model	$y = \alpha + \vec{x} \cdot \vec{\beta} + \epsilon$	
závislá proměnná	y (percentil sledované veličiny)	
nezávislá proměnná	x ₁ (počet let od TKD)	
	x ₂ (věk v době TKD)	
	x ₃ (typ transplantace)	x _{3.1} allogenní nepřibuzná
		x _{3.2} allogenní sourozenská shodná
	x ₄ (léčba kortikoidy)	x _{4.1} léčení
		x _{4.2} neléčení
	x ₅ (radioterapie)	x _{5.1} léčení
		x _{5.2} neléčení
	x ₆ (úroveň GVHD)	x _{6.1} akutní
		x _{6.2} chronická
x _{6.3} bez GVHD		

▪ Tabulka 6. Popis jednotlivých proměnných ve statistickém vyhodnocení

Multivariantní regrese je metoda, která se využívá k analýze úrovně lineární závislosti více než jedné závislé (prediktorů) a více než jedné nezávislé proměnné (naměřené hodnoty).

Metoda je využívána zejména jako možnost předpovědi chování nezávislých proměnných (tedy skutečných hodnot) v závislosti na hodnotách prediktorů.

Úkolem multivariantní regresní analýzy je tedy – v rámci této diplomové práce – nalezení závislosti sledované veličiny (například úrovně jemné motoriky) na sadě prediktorů (tedy faktorů, které mohou tuto sledovanou veličinu ovlivnit). Analýza v tomto případě umožňuje nejen nalézt úroveň, v jaké daný prediktor ovlivňuje sledovanou veličinu, ale také určit jeho statistickou významnost (tedy zda se dá vůbec říct, že je vliv na sledovanou veličinu prokazatelný).

Pro obecný zápis multivariantní analýzy se využívá vzorec:

$$y = \alpha + \vec{x} \cdot \vec{\beta} + \epsilon$$

Vysvětlivky:

- hodnota „y“ je sledovaná veličina;

- hodnota „ α “ je konstanta, vyjadřující statický posun sledované veličiny vzhledem ke zbytku modelu – jedná se o jednu z veličin, která je výsledkem analýzy;
- hodnota „ x “ v tomto výrazu představuje vektor prediktorů, tedy sadu parametrů, u kterých je třeba zjistit, zda a jakým způsobem je na nich sledovaná veličina závislá – jedná se o známé hodnoty, které vstupují do modelu;
- hodnota „ β “ v tomto vztahu představuje vektor faktorů, které přísluší k jednotlivým prediktorům, tedy sadu hodnot, které jsou výsledkem multivariální regresní analýzy; velikost této hodnoty udává míru lineární závislosti sledované veličiny na daném prediktoru (tedy parametru u kterého se předpokládá, že by mohl sledovanou veličinu ovlivnit).

Výsledkem regresní analýzy je tedy zpravidla tabulka znázorňující vektor „ β “ jako sadu hodnot (příslušejících k jednotlivým vstupním parametrům „ x “) jejichž velikost udává způsob a míru závislosti sledované veličiny „ y “ na daném parametru „ x “. Tabulka obsahuje rovněž míru „konfidence“, tedy jistoty, s jakou je – na základě daného modelu – tento parametr statisticky významný. (Del Valle Vega, 2020) Za statisticky významnou lineární závislost se považují výsledky s konfidentí nad 90 %, což odpovídá hladině statistické významnosti 0,05.

4 Výsledky

4.1 Naměřená data

K 30. 12. 2019 je v transplantační ambulanci FN Motol evidováno 464 žijících pacientů, kteří podstoupili TKD ve FN Motol v dětském věku. Řada z nich již dosáhla dospělého věku. Z těchto pacientů je 110 v období 1–5 let po transplantaci a jsou v dětském věku vhodném pro BOT–2 test.

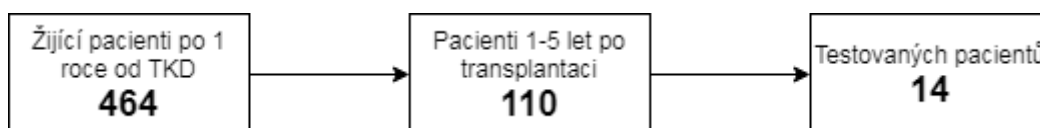


Diagram 1: Výběr pacientů pro studii diplomové práce

Část pacientů byla vyřazena ze zdravotních důvodů – riziko pádu při kompletním BOT-2 testu by je mohlo poškodit, anebo nebyli uznáni MUDr. Keslovou za schopné hodinu trvající zátěže.

Velká část pacientů se na domluvenou kontrolu na TJ nedostavila nebo kontrolu přesunula (viz kap. 5.1.1 Studie ve FN Motol – diskuze).

Byla použita naměřená data 13 z původně 14 rekrutovaných pacientů. U jednoho z pacientů bylo v průběhu měření zjištěno nedostatečné porozumění instruktáži k testu, a to z důvodu mentální retardace – z tohoto důvodu u něj nemohl být test úspěšně dokončen.

Počet pacientů	13	
Dívky	3	
Chlapci	10	
Věk v době testování	5,8–13 let	Průměr 9,6 let Median 9 let
Věk v době TKD	4,4–12 let	Průměr 8 let Median 7,3 let
Doba od TKD	1,1–3 roky	Průměr 2,1 roky Median 2,3 roky
Druh transplantace	Allogenní nepříbuzná Allogenní shodná sourozenecká	12 1
Léčba kortikoidy	Léčení Neléčení	10 3
Ozařování	Léčení Neléčení	10 3
GVHD	Akutní Chronická Bez GVHD	5 2 6

▪ *Tabulka 7. Anamnestická data testovaných pacientů*

4.2 Výsledky dílčích testů

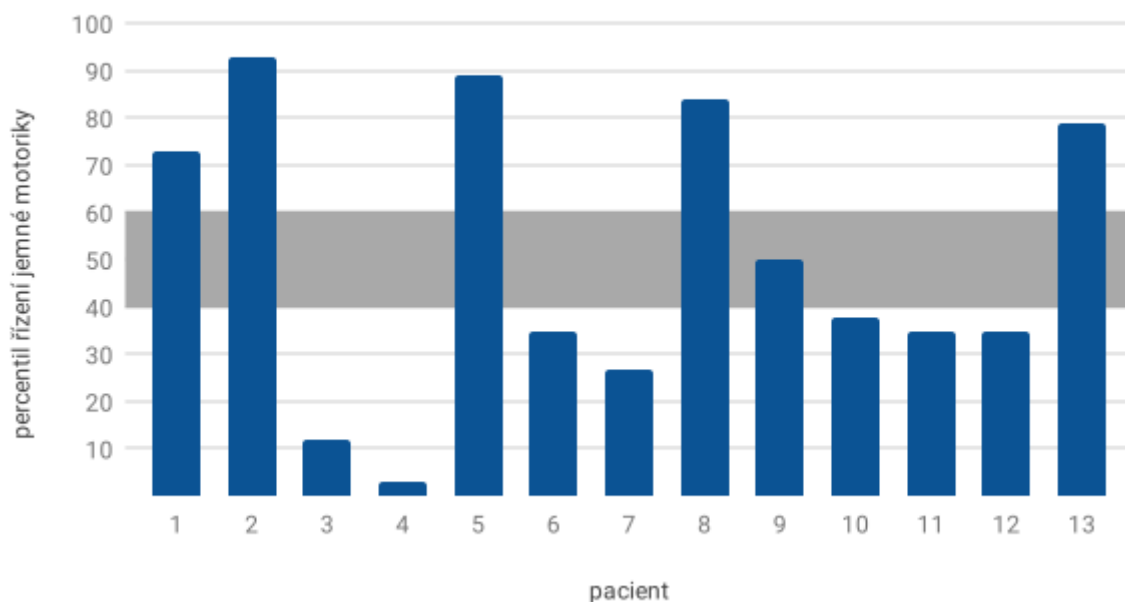
4.2.1 Řízení jemné motoriky

V oblasti řízení jemné motoriky mělo podprůměrné výsledky nejvíce dětí. V oblasti podprůměru se pohybují 4 děti, velmi podprůměrné jsou 3 děti. Velmi nadprůměrné výsledky mělo pět dětí, nadprůměrné žádné dítě a průměrného výsledku dosáhlo jedno dítě.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
skóre řízení jemné motoriky	56	65	38	31	62	46	44	60	50	47	46	46	58
percentil řízení jemné motoriky	73	93	12	3	89	35	27	84	50	38	35	35	79

- *Tabulka 8: skóre a percentil řízení jemné motoriky u jednotlivých pacientů*

Percentil řízení jemné motoriky



Graf 3: Percentil řízení jemné motoriky. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

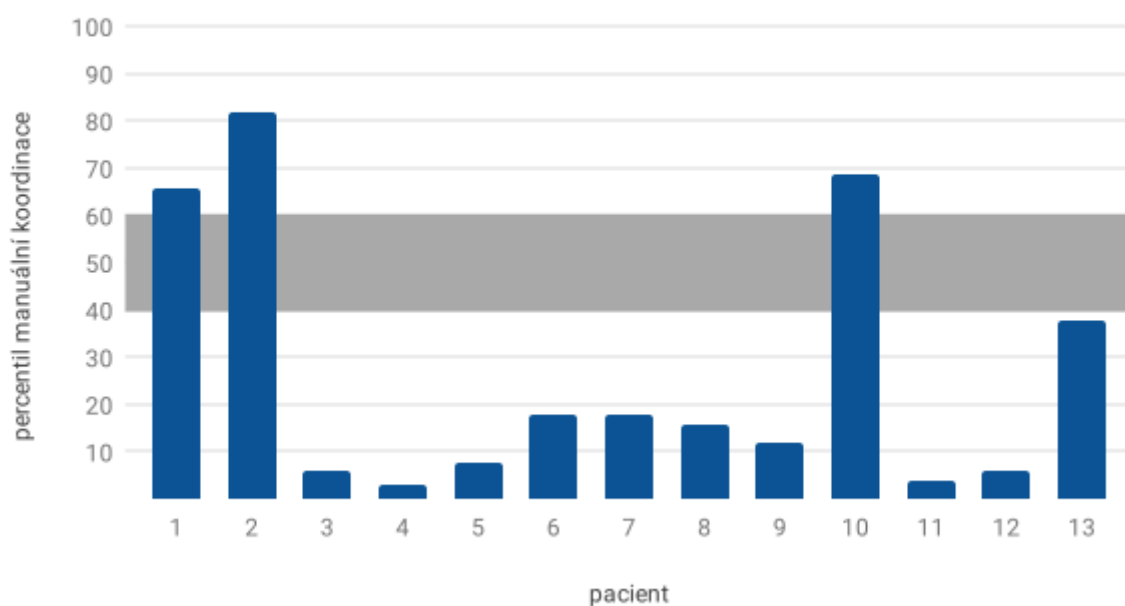
4.2.2 Manuální koordinace

V oblasti manuální koordinace dosáhly děti velmi podprůměrných výsledků. V pásmu podprůměru se pohybuje jedno dítě, velmi podprůměrných výsledků dosáhlo devět dětí. Průměrné výsledky nemělo ani jedno dítě, nadprůměrné dvě děti a v pásmu velmi nadprůměrných výsledků se pohybuje jedno dítě.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
skore manuální koordinace	54	59	34	31	36	41	41	40	38	55	32	34	47
percentil manuální koordinace	66	82	6	3	8	18	18	16	12	69	4	6	38

▪ Tabulka 9: skore a percentil manuální koordinace u jednotlivých pacientů

Percentil manuální koordinace



Graf 4: Percentil manuální koordinace. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

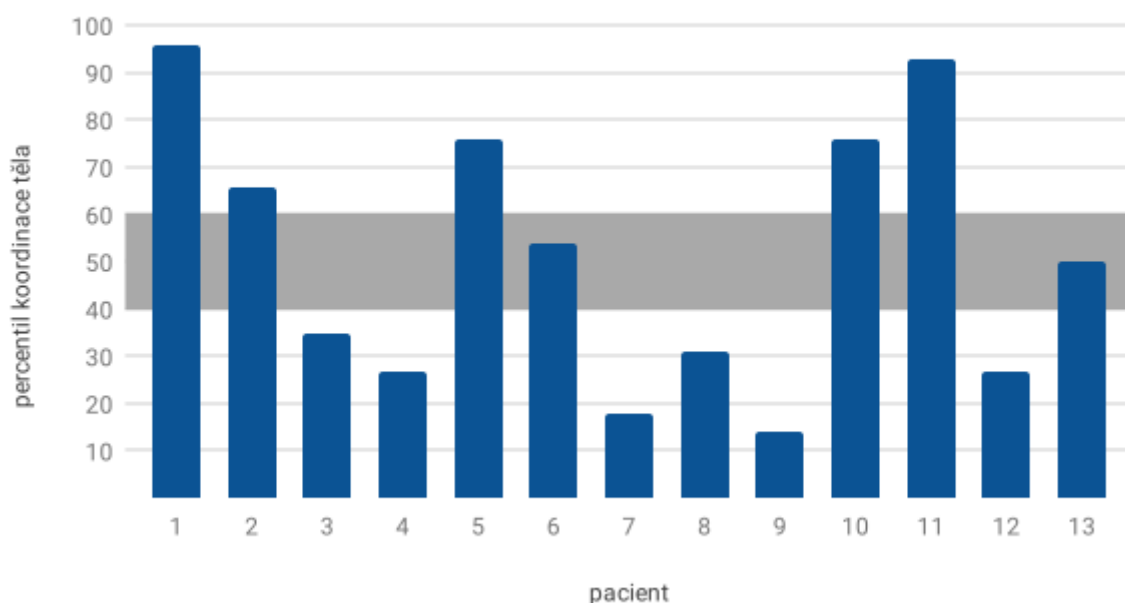
4.2.3 Koordinace těla

V oblasti koordinace těla jsou naměřené hodnoty výsledků poměrně vyrovnané, podprůměrných výsledků je stejné množství jako nadprůměrných. V pásmu průměru se pohybuje jedno dítě, nadprůměru dosáhly 2 děti, velmi nadprůměrný výsledek měly 4 děti. Podprůměrného výsledku dosáhly 2 děti, velmi podprůměrného 4.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
skore koordinace těla	67	54	46	44	57	51	41	45	39	57	65	44	50
percentil koordinace těla	96	66	35	27	76	54	18	31	14	76	93	27	50

▪ *Tabulka 10: skore a percentil koordinace těla u jednotlivých pacientů*

Percentil koordinace těla



Graf 5: Percentil koordinace těla. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

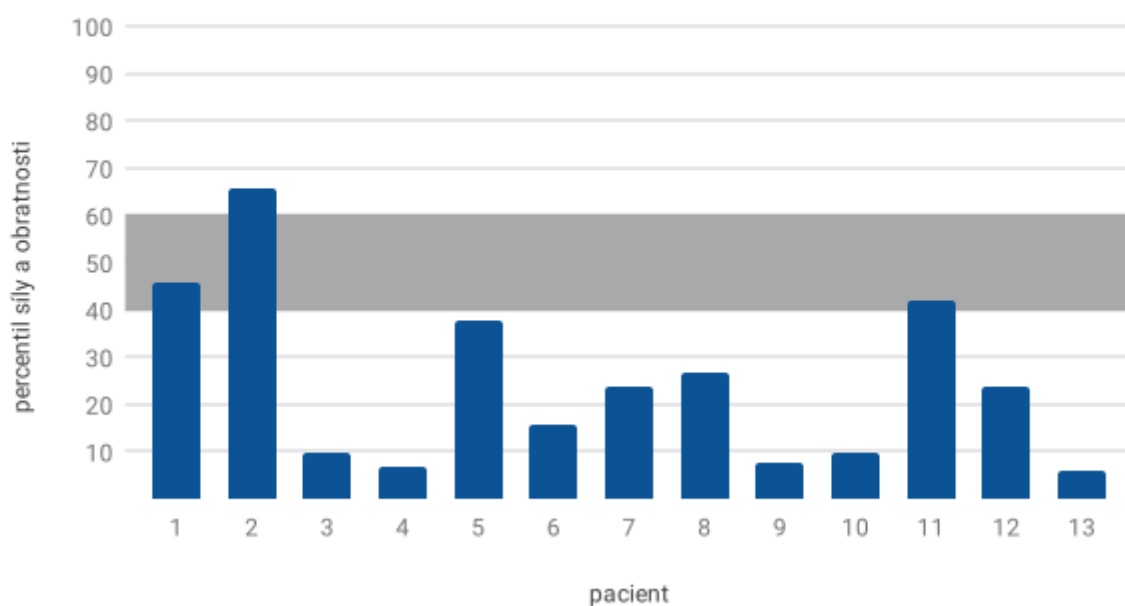
4.2.4 Síla a obratnost

V oblasti síly a obratnosti vykazují děti spíše podprůměrných výsledků. Průměrného výsledku dosáhly dvě děti, nadprůměrného 1 dítě, velmi nadprůměrného výsledku žádné. V pásmu podprůměru se pohybuje jedno dítě, velmi podprůměrných je potom 9 dětí.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
skóre síly a obratnosti	49	54	37	35	47	40	43	44	36	37	48	43	34
percentil síly a obratnosti	46	66	10	7	38	16	24	27	8	10	42	24	6

▪ *Tabulka 11: skóre a percentil síly a obratnosti u jednotlivých pacientů*

Percentil síly a obratnosti



Graf 6: Percentil síly a obratnosti. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

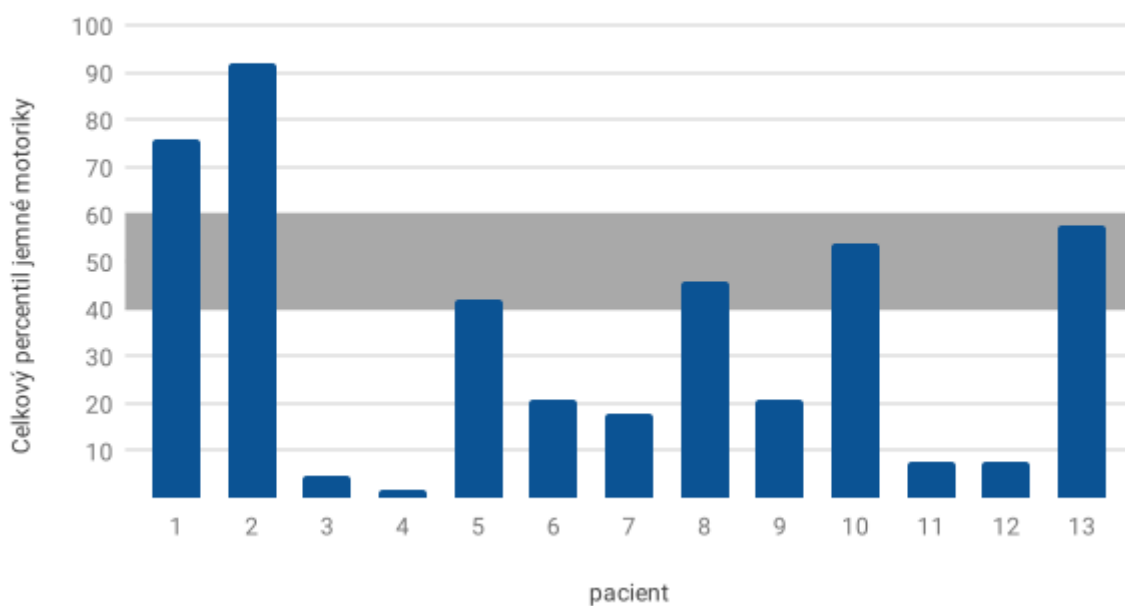
4.2.5 Celkové skóre jemné motoriky

V celkovém skóre jemné motoriky dosahují děti spíše podprůměrných výsledků. V pásmu průměrných výsledků se pohybují 4 děti, v pásmu nadprůměru se nepohybuje žádné dítě, velmi nadprůměrného výsledku dosáhly dvě děti. V pásmu podprůměru se nepohybuje žádné dítě, velmi podprůměrných výsledků dosáhlo sedm dětí.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Celkové skóre jemné motoriky	57	64	33	30	48	42	41	49	42	51	36	36	52
Celkový percentil jemné motoriky	76	92	5	2	42	21	18	46	21	54	8	8	58

▪ Tabulka 12: celkové skóre a celkový percentil jemné motoriky u jednotlivých pacientů

Celkový percentil jemné motoriky



Graf 7: Celkový percentil jemné motoriky. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

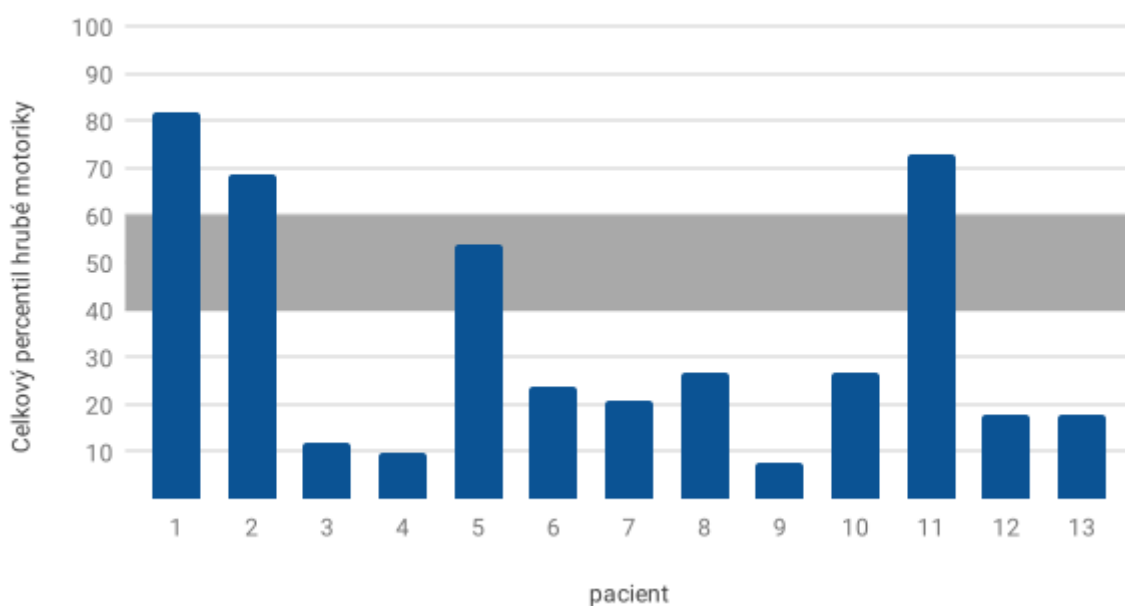
4.2.6 Celkové skore hrubé motoriky

V celkovém skore hrubé motoriky dosahují děti spíše podprůměrných výsledků. V pásmu průměru se pohybuje 1 dítě, v pásmu nadprůměru taktéž 1, velmi nadprůměrných výsledků dosahují 2 děti. V pásmu podprůměru není žádné dítě, velmi podprůměrného skore dosáhlo 9 dětí.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Celkové skore hrubé motoriky	59	55	38	37	51	43	42	44	36	44	56	41	41
Celkový percentil hrubé motoriky	82	69	12	10	54	24	21	27	8	27	73	18	18

▪ Tabulka 13: celkové skore a celkový percentil hrubé motoriky u jednotlivých pacientů

Celkový percentil hrubé motoriky



Graf 8: Celkový percentil hrubé motoriky. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

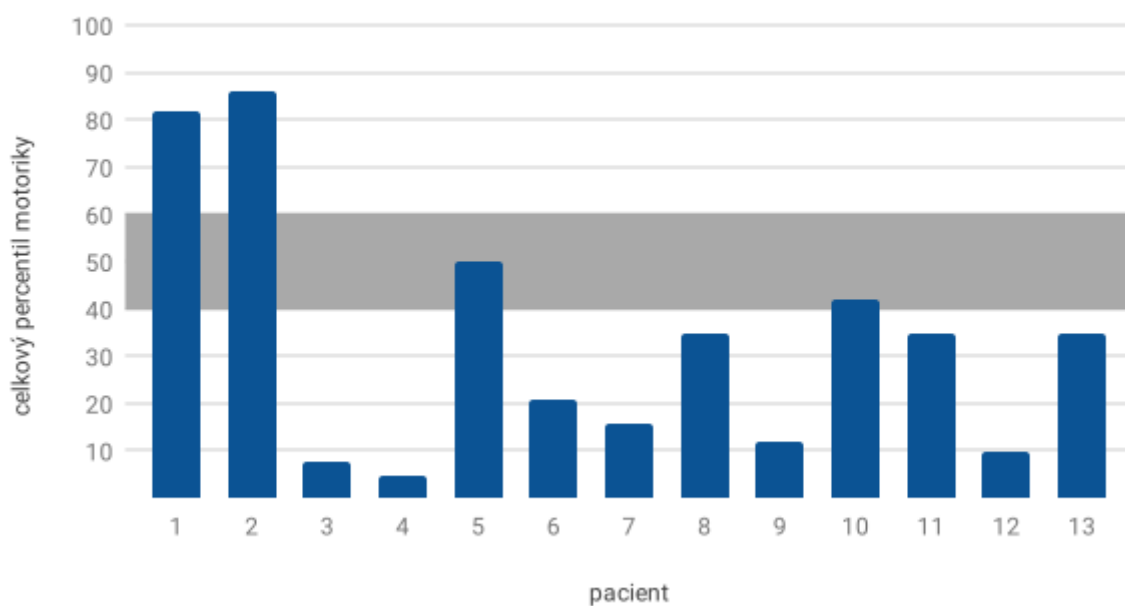
4.2.7 Celkové skore motoriky

V celkovém skore motoriky dosáhly děti spíše podprůměrných výsledků. Průměrného výsledku dosáhly 2 děti, v pásmu nadprůměru se nepohybovalo žádné dítě, velmi nadprůměrného výsledku dosáhly 2 děti. Podprůměrného výsledku dosáhly 3 děti a v pásmu velmi podprůměrného výsledku se pohybovalo 6 dětí.

pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
celkové skore motoriky	59	61	36	33	50	42	40	46	38	48	46	37	46
celkový percentil motoriky	82	86	8	5	50	21	16	35	12	42	35	10	35

▪ *Tabulka 14: celkové skore a celkový percentil motoriky u jednotlivých pacientů*

Celkový percentil motoriky



Graf 9: Celkový percentil motoriky. Pásmo průměru je vyznačeno šedým pruhem (40–60 percentil).

4.3 Zhodnocení naměřených výsledků dílčích testů

Obecně můžeme naměřené hodnoty shrnout jako podprůměrné. Mezi zdravými dětmi by děti po TKD dosahovaly spíše podprůměrných výsledků, a to zejména v oblasti manuální koordinace, kde 10 dětí z 13 dosáhlo podprůměrného výsledku. Stabilně dobré výsledky měli pacienti 1 a 2, kteří se ale anamnestickými daty nijak neodlišují od základní skupiny pacientů.

Nejlepší výsledky (5 nadprůměrných a 2 průměrné) vykazovaly děti v oblasti koordinace těla, druhý nejlepší výsledek (5 nadprůměrných a 1 průměrný) dosáhly v oblasti řízení jemné motoriky.

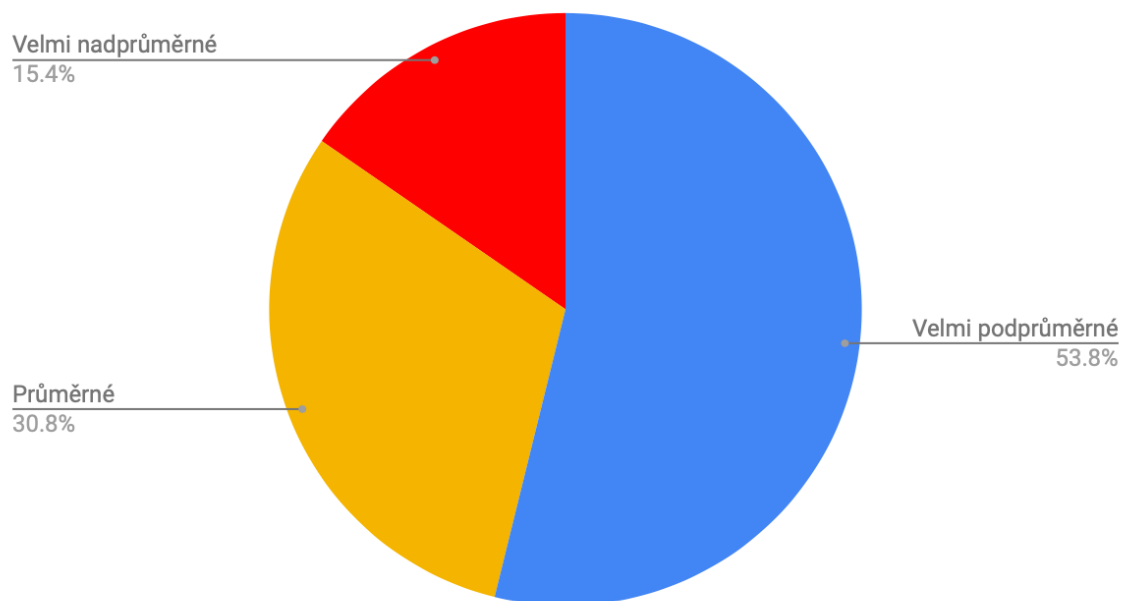
	Velmi podprůměrné	Podprůměrné	Průměrné	Nadprůměrné	Velmi nadprůměrné
Řízení jemné motoriky	3	4	1	0	5
Manuální koordinace	9	1	0	2	1
Koordinace těla	4	2	1	2	4
Síla a obratnost	9	1	2	1	0

- *Tabulka 15: Celkové percentily subtestů: Popisuje počty dětí v jednotlivých pásmech u jednotlivých hodnocených kategorií.*

	Velmi podprůměrné	Podprůměrné	Průměrné	Nadprůměrné	Velmi nadprůměrné
Celkový percentil jemné motoriky	7	0	4	0	2
Celkový percentil hrubé motoriky	9	0	1	1	2
Celkový percentil motoriky	6	3	2	0	2

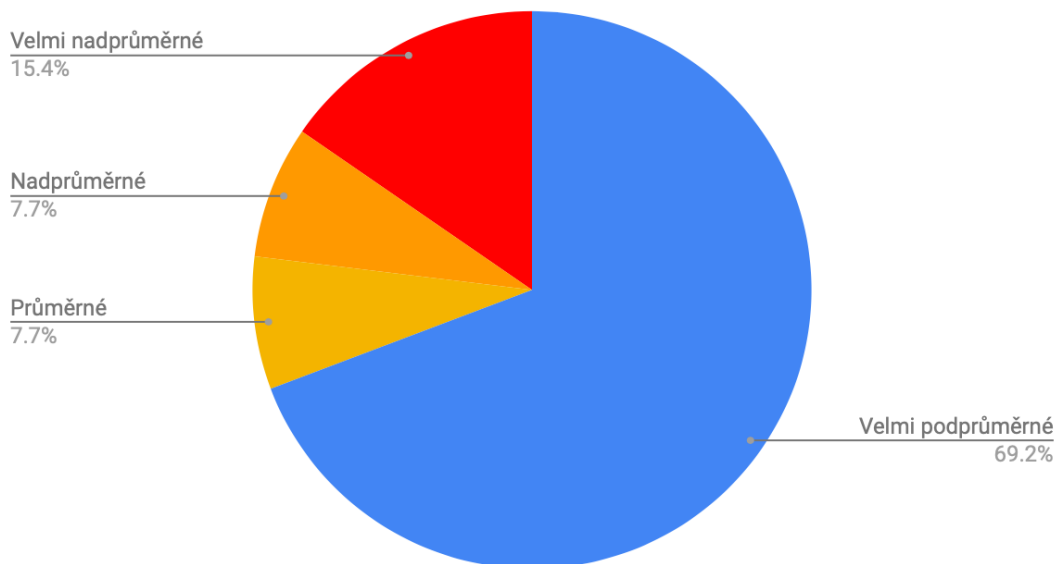
- *Tabulka č. 16: Celkové percentily subtestů: Popisuje počty dětí v jednotlivých pásmech u jednotlivých hodnocených kategorií.*

Celkový percentil jemné motoriky



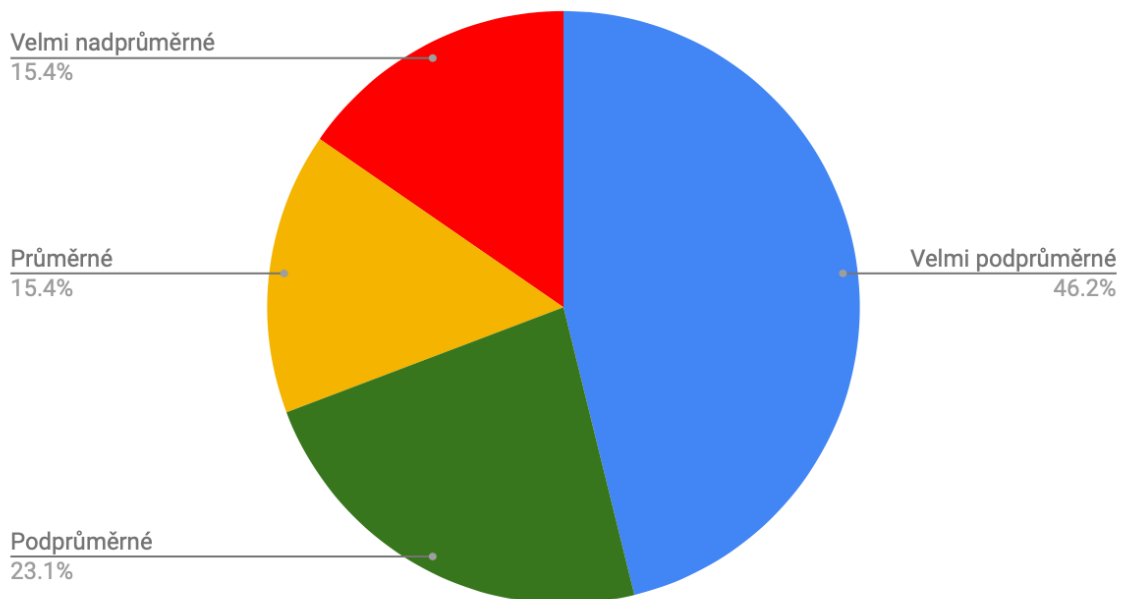
Graf 10: Podíl výsledků naměřených dětí v rámci jemné motoriky

Celkový percentil hrubé motoriky



Graf 11: Podíl výsledků naměřených dětí v rámci hrubé motoriky

Celkový percentil motoriky



Graf 12: Podíl výsledků naměřených dětí v rámci celkové motoriky

4.4 Statistické zhodnocení naměřených výsledků

Statistické vyhodnocení naměřených dat proběhlo za použití programu wolfram alpha. Níže je v tabulkách zaznamenán výstup z programu, přičemž sloupec **hodnocení** vyjadřuje rozptyl naměřených hodnot, sloupec **konfidence** vyjadřuje úroveň jistoty, se kterou se daná proměnná podílí na výsledném modelu. Za statisticky významné považujeme hodnoty konfidence nad 90 %, které odpovídají hladině statistické významnosti $p = 0,1$. (viz kapitola 3.6. Statistika)

4.4.1 Jemná motorika

Jemná motorika vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost. Nebyl prokázán signifikantní vliv žádného ze sledovaných parametrů (doba od TKD, věk v době TKD, typ transplantace, užití léčby kortikoidy, ozařování a GVHD) na jemnou motoriku.

	hodnocení	konfidence
α	126.3 ± 85.8	< 90%
β_1	-10.33 ± 24.5 za rok	< 90%
β_2	-12.11 ± 7.6	< 90%
$\beta_{3.1}$	-13.02 ± 52.7	< 90%
$\beta_{4.1}$	-9.69 ± 45.19	< 90%
$\beta_{5.1}$	62.49 ± 35.97	< 90%
$\beta_{6.1}$	-7.55 ± 98.46	< 90%
$\beta_{6.2}$	2.97 ± 33.41	< 90%

- *Tabulka 17: výstup z programu Wolfram Alpha – závislost jemné motoriky na sledovaných proměnných*

4.4.2 Manuální koordinace

Manuální koordinace vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost.

	hodnocení	konfidence
α	10.06 ± 60.45	< 90%
β_1	8.45 ± 17.2 za rok	< 90%
β_2	-3.94 ± 5.4	< 90%
$\beta_{3.1}$	42.36 ± 36.97	< 90%
$\beta_{4.1}$	12.53 ± 31.71	< 90%
$\beta_{5.1}$	52.65 ± 25.36	> 90%
$\beta_{6.1}$	-42.42 ± 26.97	< 90%
$\beta_{6.2}$	7.8 ± 23.5	< 90%

- *Tabulka 18: výstup z programu Wolfram Alpha – závislost manuální koordinace na sledovaných proměnných*

Roky od TKD, věk, ve kterém byla TKD provedena, typ transplantace, léčba kortikoidy a úroveň GVHD nemají žádný statisticky významný vliv na manuální koordinaci. Manuální koordinace vykazuje lepší výsledky s hladinou statistické významnosti 0,1 u dětí, které nebyly léčeny ozařováním, oproti dětem, které byly ozařováním léčeny.

4.4.3 Koordinace těla

Koordinace těla vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost.

	hodnocení	konfidence
α	44.91 ± 38.08	< 90%
β_1	17.84 ± 10.84 za rok	< 90%
β_2	-4.51 ± 3.4	< 90%
$\beta_{3.1}$	-63.1 ± 23.29	> 95%
$\beta_{4.1}$	61.08 ± 19.98	> 95%
$\beta_{5.1}$	-0.36 ± 15.98	< 90%
$\beta_{6.1}$	-32.24 ± 16.99	< 90%
$\beta_{6.2}$	26.23 ± 14.8	< 90%

- *Tabulka 20: výstup z programu Wolfram Alpha – koordinace těla na sledovaných proměnných*
-

Roky od TKD, věk, ve kterém byla TKD provedena, léčba ozařováním a úroveň GVHD nemají žádný statisticky významný vliv na koordinaci těla. Děti transplantované nepříbuzným dárce mají lepší koordinaci těla oproti dětem transplantovaným shodným sourozencem na hladině statistické významnosti 0,05. Na hladině statistické významnosti 0,05 měly lepší koordinaci těla také děti, které nebyly léčeny kortikoidy.

4.4.4 Rychlost a síla

Rychlost a síla vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost. Nebyl prokázán signifikantní vliv žádného ze sledovaných parametrů (doba od TKD, věk v době TKD, typu transplantace, užití léčby kortikoidy, ozařování a GVHD) na rychlost a sílu.

	hodnocení	konfidence
α	29.44 ± 59.87	< 90%
β_1	0.22 ± 17.04 za rok	< 90%
β_2	-2.81 ± 5.35	< 90%
$\beta_{3.1}$	-13.52 ± 36.61	< 90%
$\beta_{4.1}$	6.97 ± 25.12	< 90%
$\beta_{5.1}$	-1.06 ± 25.12	< 90%
$\beta_{6.1}$	13.2 ± 26.72	< 90%
$\beta_{6.2}$	30.06 ± 23.27	< 90%

- *Tabulka 21: výstup z programu Wolfram Alpha – závislost rychlosti a síly na sledovaných proměnných*

4.4.5 Celkový stav jemné motoriky

Celkový stav jemné motoriky vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost.

	hodnocení	konfidence
α	69.05 ± 68.69	< 90%
β_1	-2.32 ± 19.55 za rok	< 90%
β_2	-9.213 ± 6.13	< 90%
$\beta_{3.1}$	22.38 ± 42.01	< 90%
$\beta_{4.1}$	5.92 ± 36.04	< 90%
$\beta_{5.1}$	71.03 ± 28.82	> 90%
$\beta_{6.1}$	-34.99 ± 30.65	< 90%
$\beta_{6.2}$	6.51 ± 26.7	< 90%

- *Tabulka 19: výstup z programu Wolfram Alpha – závislost celkového stavu jemné motoriky na sledovaných proměnných*

Roky od TKD, věk, ve kterém byla TKD provedena, typ transplantace, léčba kortikoidy a úroveň GVHD nemají žádný statisticky významný vliv na celkový stav jemné motoriky. Celkový stav jemné motoriky stejně jako v případě manuální koordinace vykazuje lepší výsledky s hladinou statistické významnosti 0,1 u dětí, které nebyly léčeny ozařováním, oproti dětem, které byly ozařováním léčeny.

4.4.6 Celkový stav hrubé motoriky

Celkový stav hrubé motoriky vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost. Nebyl prokázán signifikantní vliv žádného ze sledovaných parametrů (doba od TKD, věk v době TKD, typ transplantace, užití léčby kortikoidy, ozařování a GVHD) na celkový stav hrubé motoriky.

	hodnocení	konfidence
α	48.97 ± 58.85	< 90%
β_1	7.01 ± 16.75 za rok	< 90%
β_2	-6.71 ± 5.25	< 90%
$\beta_{3.1}$	-43.89 ± 36.00	< 90%
$\beta_{4.1}$	34.23 ± 30.88	< 90%
$\beta_{5.1}$	3.04 ± 24.7	< 90%
$\beta_{6.1}$	0.7 ± 26.26	< 90%
$\beta_{6.2}$	43.19 ± 22.88	< 90%

- *Tabulka 21: výstup z programu Wolfram Alpha – závislost celkového stavu jemné motoriky na sledovaných proměnných*

4.4.7 Celkový stav motoriky

Celkový stav motoriky vykazuje v rámci dostupných naměřených hodnot parciální lineární závislost. Nebyl prokázán signifikantní vliv žádného ze sledovaných parametrů (doba od TKD, věk v době TKD, typ transplantace, užití léčby kortikoidy, ozařování a GVHD) na celkový stav motoriky.

	hodnocení	konfidence
α	57.97 ± 66.31	< 90%
β_1	1.42 ± 18.87 za rok	< 90%
β_2	-8.23 ± 5.92	< 90%
$\beta_{3.1}$	-10.81 ± 40.55	< 90%
$\beta_{4.1}$	21.84 ± 34.79	< 90%
$\beta_{5.1}$	41.93 ± 27.82	< 90%
$\beta_{6.1}$	-18.71 ± 29.59	< 90%
$\beta_{6.2}$	27.25 ± 25.77	< 90%

- *Tabulka 22: výstup z programu Wolfram Alpha – celkové motoriky na sledovaných proměnných*

4.5 Shrnutí

Žádná z hypotéz se nepotvrdila ve svém úplném rozsahu. Částečné výsledky byly sledovány u hypotéz H1, H5 a H6.

Hypotéza, že děti transplantované autologně mají nižší motorické následky než děti transplantované allogenním dárce, nemohla být potvrzena, protože v testovací skupině chyběl autologně transplantovaný proband. Byl však zaznamenán rozdíl mezi dětmi, které byly transplantovány allogenně nepříbuzným dárce a allogenně shodným sourozencem.

Na hladině statistické významnosti 0,05 byla částečně potvrzena hypotéza, že děti léčené kortikoidy mají vyšší motorické následky než děti bez kortikoidů. Děti léčené kortikoidy dosahují horších výsledků v oblasti koordinace těla než děti, které neprodělaly kortikoidní léčbu.

Hypotéza, že děti, které podstoupily ozařování, mají vyšší motorické následky než neozařované děti, byla částečně potvrzena.

Na hladině statistické významnosti 0,05 bylo potvrzeno, že děti, které podstoupily radioterapii, mají horší výsledky v oblasti koordinace těla. Na hladině statistické významnosti 0,1 byly potvrzeny horší výsledky dětí, které podstoupily radioterapii, v oblasti manuální koordinace a celkového stavu jemné motoriky.

5 DISKUSE

Pacienti po TKD tvoří velmi rozmanitou skupinu jak věkovým rozpětím, tak způsobem léčby. I dva teoretičtí pacienti stejného věku a stejné diagnózy podstupují v rámci různých klinických studií a programů tzv. randomizaci, takže k jejich léčbě může být použit různý léčebný protokol.

Změřením a objektivizací následků TKD s přihlédnutím ke způsobu léčby konkrétního pacienta můžeme definovat nejčastější funkční či motorické následky. Tyto informace jsou klíčové pro sestavení individualizovaných fyzioterapeutických plánů, a to jak krátkodobých, zahrnujících dobu před a těsně po transplantaci, tak dlouhodobých, zaměřených na usnadnění návratu pacienta do běžného života.

Děti po TKD trpí celou řadou následků a návrat do běžného života je v mnoha ohledech komplikovaný. Přestože mnohé studie prokázaly prospěšnost cvičebních programů u dětí po TKD a zlepšení jejich kvality života, přesné a zejména jednotné pokyny a postupy, jak s těmito dětmi cvičit, v odborných kruzích chybí.

Každá nemocnice má své interní postupy, jak s pacienty po TKD postupovat. Lékař musí fyzioterapii konkrétního pacienta cíleně indikovat; stanovení krátkodobých i dlouhodobých cílů fyzioterapie, sestavení cvičebního plánu a volba vhodných metod bývá ale na klinické zkušenosti fyzioterapeuta. Z tohoto důvodu je nutná úzká mezioborová spolupráce mezi lékařem, ošetřujícím personálem a fyzioterapeutem, a to zejména ve fázi hospitalizace pacienta na transplantační jednotce, kde se stav dětského pacienta může velmi často měnit i z hodiny na hodinu.

K objektivizaci následků TKD je vhodné zavést nějaký druh výkonnostního testu. Ten zároveň může sloužit jako motivační prvek pro pacienta, protože nejen fyzioterapeut, ale i samotný pacient mohou sledovat, jestli dochází ke zvyšování nebo ubývání kondice. Vzhledem k omezením na transplantační jednotce (malý prostor, permanentní katetr, žilní vstupy) se jeví jako vhodné například jednoduché počítání kroků (kolik jich je pacient schopen udělat na místě), vstávání z lůžka nebo například dřep.

Velmi problematické je z pohledu fyzioterapie období, kdy je pacient po transplantaci propuštěn do domácího ošetřování. Aktivizace pacienta by měla být postupná, ale měla by navazovat na fyzioterapeutický program ustanovený v nemocnici. Velkou slabinou zdravotnického systému je nedostatek pracovníků (fyzioterapeutů), kteří by za pacientem dojížděli do místa bydliště a přizpůsobili cvičební program jeho individuálním potřebám, podmínkám a změnám jeho stavu.

Dnešní zdravotní systém nabízí možnost ambulantní návštěvy fyzioterapeutické ambulance buď v místě, kde byla provedena transplantace při pravidelných kontrolách, anebo v místě bydliště.

V místě transplantace jsou lepší možnosti komunikace s ošetřujícím lékařem, existuje možnost, aby ambulantní fyzioterapii vedl pracovník, který s pacientem prošel celým transplantačním procesem, a celkově je zajištěna plynulejší návaznost na léčebný režim nastavený před hospitalizací a během ní. Nevýhodou ovšem může být vytíženost ambulance v místě transplantace a často velká dojezdová vzdálenost od bydliště.

Výhodou fyzioterapie v místě bydliště je snazší dostupnost, ale komplikovanější komunikace s ošetřujícím lékařem a často nedostatečná zkušenost místního personálu s transplantovanými pacienty může vést k nedostatečné terapii.

5.1 Studie ve FN Motol

5.1.1 Design studie

Design studie byl navržen ve spolupráci s vedoucím práce Mgr. MgA. Filipem Jevičem po konzultaci s MUDr. Petrou Keslovou, působící v transplantační ambulanci FN Motol. Primárním cílem bylo zvolit test vhodný pro dětské pacienty, který by testoval co nejvíce různých dílčích složek motoriky, a poskytl tak komplexní náhled do problematiky.

Těmto požadavkům nejlépe odpovídala baterie testů BOT-2, jejíž výhodou je i to, že bez dalšího měření poskytuje referenční hodnoty zdravé dětské populace vzhledem k pohlaví a věku. BOT-2 test neobsahuje data české populace, což může do údajů kontrolní skupiny vnášet jisté nepřesnosti, ale použitá data Spojeného království vzhledem k malé geografické vzdálenosti považují za dostatečně relevantní.

Hypotézy pro diplomovou práci byly stanoveny dle rizikových faktorů formulovaných ve studii Matthes-Martin (2008) a MUDr. Keslovou na základě její klinické zkušenosti z dlouholetého působení na TJ FN Motol. Cílem práce bylo formulovat rizikové faktory zjistitelné z anamnézy pacienta a jejich dopad na motoriku pacienta. Na jejich základě může být fyzioterapeutický program co nejlépe modifikován s přihlédnutím k individuálním potřebám pacienta a cíleně zaměřen na předcházení možným motorickým následkům TKD. Dalším klíčovým cílem práce bylo definovat konkrétní postupy při jednotlivých rizikových faktorech, čímž se zatím žádná jiná studie nezabývá.

Výběr pacientů probíhal v transplantační ambulanci MUDr. Keslovou, která z role ošetřujícího lékaře indikovala motorické testování.

MUDr. Keslová při bezproblémovém průběhu rekonvalescence povoluje pacientům po roční prohlídce účast na tělesné výchově v rámci školní výuky (březen 2019, ústní sdělení). Proto bylo ustanoveno kritérium uplynulého jednoho roku od TKD.

Naměření BOT-2 testu trvá mezi 40–80 minutami, v závislosti na věku a rozumových schopnostech testovaného pacienta. Na základě tohoto požadavku bylo po konzultaci s MUDr. Keslovou stanoveno kritérium „pacient je schopný fyzické zátěže déle než hodinu“, které mohlo nejvíce ovlivnit výsledek měření.

Existují pacienti po TKD, kteří mají i po roce tak závažné zdravotní potíže, že by je fyzická aktivita mohla zhoršit. Ze studie tedy byla vyloučena část pacientů, kteří mají závažné funkčně-motorické následky. Pro tyto pacienty je sice nezbytně nutné stanovit vhodný individuální fyzioterapeutický program, ale plnění BOT-2 testu pro ně bylo kontraindikováno. Největším rizikem pro takovéto pacienty je riziko pádu a intenzivní fyzické zátěže u měření balance, rychlosti, obratnosti a síly u BOT-2 testu. Jiné testy ale nepokrývají tak široké spektrum motorických funkcí.

Jednou z variant testování by mohlo být využití částečného BOT-2 testu, kdy by se netestovaly ty subtesty, které by pacient nebyl schopný provést anebo by jej mohly ohrozit (např. pacienti s vážnou osteoporozou vzhledem k riziku pádu nemohou běhat člunkový běh). Získali bychom tak alespoň dílčí informace o jednotlivých složkách motorického systému za využití testu, který nabízí přímé srovnání se zdravou populací.

Jinou variantou by mohlo být složení testové baterie z běžně používaných motorických testů. Pro testování jemné motoriky, konkrétně koordinace oko-ruka, je možné použít například VMI test. Pro testování vytrvalosti je hojně používán 6MWT a TUG. Pro měření síly se nejčastěji používá test ručním dynamometrem anebo dynamometrickým měřením extenze v koleni.

Testovat balanční a rovnovážné funkce s minimalizací rizika pádu by bylo možné přístrojově, například na stabilometrické plošině. Takové testování by bylo náročné nejen na přístrojové vybavení, ale bylo by nutné také naměřit odpovídající hodnoty pro zdravou populaci stejně starých pacientů.

Největší slabinou studie v mé diplomové práci je nízký počet otestovaných pacientů, který nám nedává dostatečný statistický vzorek. Jedním z důvodů nízkého počtu probandů je vylučující kritérium, aby byl pacient schopen hodinu trvající zátěže. Druhým důvodem je, že pacienti zrušili již domluvenou návštěvu transplantační ambulance z různých (zdravotních, osobních či rodinných)

důvodů ve více než polovině domluvených návštěv. Třetím důvodem je nedostatečné množství času, které jsem výzkumu věnovala, přestože měření trvalo rok a půl.

5.1.2 Výsledky studie

5.1.2.1 Diskuze k naměřeným hodnotám

Nejdůležitějším obecným zjištěním z naměřených dat je, že děti po TKD dosahují spíše podprůměrných hodnot. Proto je potřeba věnovat dětským pacientům po TKD zvýšenou péči v oblasti fyzioterapie a podporovat je, aby se v motorických dovednostech vyrovnali zdravým vrstevníkům.

V celkovém skóre motoriky dosáhlo 69 % dětí podprůměrného nebo velmi podprůměrného výsledku. Dětem a jejich rodinám by měla být z dlouhodobého hlediska poskytnuta náležitá pozitivní motivace a fyzioterapeutická podpora. V rámci začlenění pacienta po TKD zpět do běžného života je nutné zajistit návrat ztracené kondice a případné následky léčby minimalizovat a kompenzovat.

V celkovém skóre jemné motoriky dosáhlo 54 % dětí velmi podprůměrného výsledku. Průměrného nebo nadprůměrného výsledku tedy dosáhlo 46% dětí – kategorie jemné motoriky tedy není tak palčivým problémem jako celková hrubá motorika.

V celkovém skóre hrubé motoriky dosáhlo 69 % dětí velmi podprůměrného výsledku. Může to být způsobeno dlouhodobými následky TKD i upraveným režimem. V rámci upraveného režimu po TKD se nezdá stávat, že je pacient odkázán na domácí péči a je izolován od kolektivu. Nejen že je fyzioterapeut, který by k dítěti dojížděl, velmi nedostatkovou službou, ale u dětských pacientů také často chybí motivace ke cvičení.

V oblasti řízení jemné motoriky sice děti dosáhly spíše podprůměrného skóre, ale byl to druhý nejlepší naměřený výsledek. Většina úkolů ze subtestů řízení jemné motoriky se provádí kreslením tužkou na papír – můžeme tedy vyslovit domněnku, že i přes následky léčby mají děti dostatek kompenzace v podobě psaní a kreslení, což je aktivita, kterou lze vyvíjet i na lůžku.

V oblasti manuální koordinace byly naměřeny nejhorší výsledky. Manuální koordinace je oblast jemné motoriky, kterou využíváme v mnoha ADL. Patří k nim například zavazování tkaniček, zapínání knoflíků apod. Zde je namístě nejen fyzioterapie, ale i spolupráce s ergoterapeutem. Z fyzioterapie lze doporučit takové cviky, kdy dojde k zapojení obou horních končetin například chytání a házení.

V oblasti koordinace těla byl počet nadprůměrných výsledků stejný jako počet podprůměrných výsledků, nelze tedy vyvodit jasný závěr či doporučení.

V oblasti síly a obratnosti dosáhly druhého nejhoršího výsledku v porovnání s ostatními subtesty. Kromě přímých následků léčby se na síle a obratnosti může také podepsat omezený režim po TKD. Ke zvýšení síly a obratnosti lze doporučit odporová cvičení, ale i léčebnou tělesnou výchovu na neurofyziologickém podkladě.

Obecně vždy platí, že je fyzioterapie vždy založena na komplexním kineziologickém rozboru a použité metody by měly být přizpůsobeny potřebám konkrétního pacienta.

5.1.2.2 Diskuze ke zkoumaným hypotézám

Všechny zkoumané závislé parametry (řízení jemné motoriky, manuální koordinace, koordinace těla, síla a obratnost, celkové skóre jemné motoriky, celkové skóre hrubé motoriky, celkové skóre motoriky) v rámci tohoto souboru pacientů vykazují parciální lineární závislost. Při větším počtu testovaných probandů by se mohla tato závislost prokázat jako nelineární, souvislost mezi sledovanými parametry a naměřenými hodnotami byla ale jasně patrná.

Hypotéza H1, že děti transplantované autologně mají nižší motorické následky než děti transplantované allogenním dárce, nemohla být prokázána, protože v testovací skupině chyběl autologně transplantovaný pacient.

U pacientů transplantovaných allogenně příbuzným (sourozeneckým) dárce byly sledovány horší výsledky v oblasti koordinace těla než u pacientů transplantovaných allogenně nepříbuzným dárce, což je v rozporu s pozorováním, že pacienti transplantovaní ne zcela shodným příbuzenským dárce vykazují nižší následky TKD než pacienti transplantovaní shodným nepříbuzným dárce (Valcárel, 2011; Fuchs, 2017). Tento výsledek byl pravděpodobně ovlivněn nedostatečnou velikostí skupiny pacientů transplantovaných příbuzným dárce (1) oproti dětem, které byly transplantovány nepříbuzným dárce (12).

Hypotéza H5, že děti léčené kortikoidy mají vyšší motorické následky než děti bez kortikoidů, byla částečně potvrzena v oblasti koordinace těla. Toto zjištění je v souladu s faktem, že dlouhodobá kortikoterapie má vliv na nervový systém pacienta, což může způsobit poruchy svalů a kloubů (Ciriaco, 2013) a tím zhoršit funkčně-motorické následky TKD. Přímá souvislost mezi terapií kortikoidy a jejich vlivem na koordinaci těla nebyla zatím v jiných studiích sledována.

Hypotéza H6, že děti, které podstoupily ozařování, mají vyšší motorické následky než neozařované děti, byla částečně potvrzena v oblastech koordinace těla, manuální koordinace a celkového stavu jemné motoriky. Zjištění je v souladu se známým negativním vlivem radioterapie na celou řadu systémů – endokrinní systém, kosterní soustava, kardiální systém a metabolismus (Hill-Kayser, 2011). Přímá souvislost mezi terapií ozařováním a jeho vlivem na sledované funkčně-motorické parametry nebyla zatím v jiných studiích ani definována, ani sledována.

Vzhledem k hypotézám, které se potvrdily, je možné doporučit fyzioterapeutům, aby se u dětských pacientů, kteří jsou podrobena dlouhodobé kortikoterapii, zaměřili na zlepšení či udržení koordinace těla. Konkrétně se jedná o cviky, kdy se zároveň zapojují horní i dolní končetiny jak v ipsilaterálním, tak v kontralaterálním vzoru.

U pacientů, kteří byli podrobena radioterapií, je možné doporučit nejen obdobný postup (zapojení zároveň HKK a DKK do cviku), ale také klást důraz na zlepšení jemné motoriky, případně rozšířit péči o pacienta v rámci multidisciplinárního týmu ještě o péči ergoterapeuta.

Výsledky studie jsou zkrácené malým testovacím vzorkem pacientů, který byl způsoben nepředvídatelnými událostmi provázejícími měření.

Testování probíhalo v průběhu 11 měsíců, kdy byly plánovány jednotlivé schůzky na transplantční ambulanci v rámci pravidelných zdravotních prohlídek více než rok po TKD. Roční prohlídky byly označeny jako nevhodné, jelikož jsou zpravidla provázeny sternální punkcí, která by mohla pacienta velmi oslabit.

Ve většině případů schůzka vůbec neproběhla kvůli náhlému infektu (pravděpodobně v důsledku oslabené imunity), kolapsu v dopravě, či jinému důvodu ze strany pacienta, což snížilo celkový počet naměřených pacientů.

Data o procentu domluvených schůzek, ve kterých bylo skutečně provedeno měření, bohužel nebyla zaznamenána. Tyto údaje by mohly podat relevantní informace o možnostech zpracování obdobné studie na větším počtu probandů.

ZÁVĚRY

Dětsí pacienti po TKD jsou postiženi celou řadou funkčně-motorických následků. V této práci byla definována závislost dlouhodobé kortikoterapie a radioterapie na funkčně-motorické schopnosti dětských pacientů, testovaný vzorek pacientů byl ale příliš malý a je třeba v tomto směru pokračovat v testování dětských pacientů po TKD. V ideálním případě je třeba získat větší množství dat a stanovit strukturovanou baterii testů, zahrnující sledované parametry – jemná i hrubá motorika, balance, síla a obratnost – a to tak, aby ji mohli absolvovat i pacienti, kteří nejsou schopni hodinové fyzické zátěže bez ohrožení jejich zdravotního stavu. Bylo by sice nutné naměřit i hodnoty odpovídající zdravé dětské populaci, ale testovaná skupina by zahrнула všechny děti po TKD odpovídajícího věku, čímž by byly vyváženy nedostatky designu diplomové práce při získání odpovídajících výsledků.

Variantou by bylo části BOT-2, které by mohly pacienta ohrozit, netestovat, k omezení zátěže dělat mezi subtesty delší přestávky, případně BOT-2 test rozdělit na několik částí, které by se testovaly odděleně.

Z naměřených dat vyplývá, že je třeba zaměřit se zejména na zlepšení hrubé motoriky dětí, nejvíce na sílu a obratnost.

U dětí, které byly v průběhu léčby léčeny kortikoidy, je třeba zaměřit se na zlepšení koordinace těla, u dětí, které podstoupily radioterapii, je třeba zaměřit se nejen na koordinaci těla, ale také na manuální koordinaci a celkový stav jemné motoriky.

Závěrem lze říci, že aby mohla obdobná studie poskytnout relevantní výsledek, musí proběhnout na větším počtu pacientů a musí být upravena tak, aby mohla obsáhnout celé spektrum dětských pacientů po TKD.

REFERENČNÍ SEZNAM

- ANACH, Marta, Judyta K. JURANEK a Aneta L. ZYGULSKA. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain and Behavior*. 2017, **7**(1). DOI: 10.1002/brb3.558. ISSN 21623279. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.558>
- BARRERA, M a E ATENAFU. Cognitive, educational, psychosocial adjustment and quality of life of children who survive hematopoietic SCT and their siblings. *Bone Marrow Transplantation*. 2008, **42**(1), 15-21. DOI: 10.1038/bmt.2008.84. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt200884>
- BAUMANN, F T, L KRAUT, K SCHÜLE, W BLOCH a A A FAUSER. A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2010, **45**(2), 355-362. DOI: 10.1038/bmt.2009.163. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2009163>
- BOGG, Tina FT, Peter J. SHAW, Richard J. COHN, Claire E. WAKEFIELD, Louise L HARDY, Carolyn BRODERICK a Fiona NAUMANN. Physical activity and screen-time of childhood haematopoietic stem cell transplant survivors. *Acta Paediatrica*. 2015, **104**(10), e455-e459. DOI: 10.1111/apa.13120. ISSN 08035253. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.13120>
- BOGG, Tina Fung Ting, Carolyn BRODERICK, Peter SHAW, Richard COHN a Fiona Leigh NAUMANN. Feasibility of an inpatient exercise intervention for children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Transplantation*. 2015, **19**(8), 925-931. DOI: 10.1111/petr.12614. ISSN 13973142. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/petr.12614>
- BRUININKS, Robert H a Brett D BRUININKS. *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition*. 2. Minneapolis: Pearson Assessment, 2005.
- CAIRO, M S, N TAREK, D A LEE a C DELANEY. Cellular engineering and therapy in combination with cord blood allografting in pediatric recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2016, **51**(1), 27-33. DOI: 10.1038/bmt.2015.196. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2015196>
- CIOROIU, Comana a Louis H. WEIMER. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017, **17**(6). DOI: 10.1007/s11910-017-0757-7. ISSN 1528-4042. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-017-0757-7>
- CIRIACO, Miriam, Pasquale VENTRICE, Gaetano RUSSO, Maria SCICCHITANO, Giovanni MAZZITELLO, Francesca SCICCHITANO a Emilio RUSSO. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013, **4**(5). DOI: 10.4103/0976-500X.120975. ISSN 0976-500X. Dostupné také z: <http://www.jpharmacol.com/text.asp?2013/4/5/94/120975>

COOLS, Wouter, Kristine DE MARTELAER, Christiane SAMAEY a Caroline ANDRIES. Movement skill assessment of typically developing preschool children: A review of seven movement skill assessment tools. *Journal of Sports Science* [online]. 2009, **8**(2), 154-168 [cit. 2019-07-14]. ISSN 13032968.

DE LUCA, Cinzia R., Maria MCCARTHY, Jane GALVIN, Jessica L. GREEN, Alexandra MURPHY, Sarah KNIGHT a Jacqueline WILLIAMS. Gross and fine motor skills in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Developmental Neurorehabilitation*. 2013, **16**(3), 180-187. DOI: 10.3109/17518423.2013.771221. ISSN 1751-8423. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17518423.2013.771221>

DEL VALLE VEGA, Rafael a Ayush G RAI. Multivariate regression. *Brilliant.org* [online]. [cit. 2020-04-02]. Dostupné z: <https://brilliant.org/wiki/multivariate-regression/>

EL-JAWAHRI, Areej, Joseph PIDALA, Yoshi INAMOTO, et al. Impact of Age on Quality of Life, Functional Status, and Survival in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014, **20**(9), 1341-1348. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.001. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879114002857>

FIUZA-LUCES, C, R J SIMPSON, M RAMÍREZ, A LUCIA a N A BERGER. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2016, **51**(1), 13-26. DOI: 10.1038/bmt.2015.195. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2015195>

FLOWERS, Mary Evelyn D., Georgia B. VOGELSANG, Georgia B. VOGELSANG a Steven Z. PAVLETIC. Clinical Manifestations and Natural History. *Chronic Graft Versus Host Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009, , 56-69. DOI: 10.1017/CBO9780511576751.007. ISBN 9780511576751. Dostupné také z: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511576751A014/type/book_part

FUCHS, Ephraim Joseph. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. *Blood Advances*. 2017, **1**(6), 397-400. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002196. ISSN 2473-9529. Dostupné také z: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/1/6/397/15596/Related-haploidentical-donors-are-a-better-choice>

GIELISSEN, M F M, A V M SCHATTENBERG, C A H H V M VERHAGEN, M J RINKES, M E J BREMMERS a G BLEIJENBERG. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007, **39**(10), 595-603. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705624. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/1705624>

GILLIS, Theresa A. a Eileen S. DONOVAN. Rehabilitation Following Bone Marrow Transplantation. *Rehabilitation Oncology*. 2000, **18**(1), 14-15. DOI: 10.1097/01893697-200018010-00012. ISSN 2168-3808. Dostupné také z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=01893697-200018010-00012>

GRATWOHL, Alois, Helen BALDOMERO, Mahmoud ALJURF, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective. *JAMA*. 2010, **303**(16), 1617-1624.

HACKER, Eileen Danaher, Janet L. LARSON a David PEACE. Exercise in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Lessons Learned and Results From a Feasibility Study. *Oncology Nursing Forum*. 2011, **38**(2), 216-223. DOI: 10.1188/11.ONF.216-223. ISSN 0190-535X. Dostupné také z: <http://onf.ons.org/onf/38/2/exercise-patients-receiving-hematopoietic-stem-cell-transplantation-lessons-learned-and>

HALUZÍKOVÁ, Jana. Hodnocení dodržování režimových opatření u pacientů po alogenní transplantaci. *Paliat. med. liec. boles*. 2015, **8**(1e), e35-e35.

HAMILTON, Betty K., Lisa RYBICKI, Sally ARAI, et al. Association of Socioeconomic Status with Chronic Graft-versus-Host Disease Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018, **24**(2), 393-399. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.009. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117307681>

HERSHMAN, Dawn L., Christina LACCHETTI, Robert H. DWORKIN a Ellen M. LAVOIE SMITH. *Journal of Clinical Oncology*. 2014, **32**(18). DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0914. ISSN 0732-183X. Dostupné také z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.0914>

HEYMER, Berno. *Clinical and Diagnostic Pathology of Graft-versus-Host Disease*. Berlin: Springer Science & Business Media, 2002. ISBN 9783662047156.

HILL-KAYSER, C E, J P PLASTARAS, Z TOCHNER a E GLATSTEIN. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplantation*. 2011, **46**(4), 475-484. DOI: 10.1038/bmt.2010.280. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2010280>

HOLICKÝ, Jakub a Martin MUSÁLEK. Evaluační nástroje motoriky podle vývojových norem u české populace. *Studia Sportiva*. 2013, **7**(2), 103-109.

HOVI, L, M KURIMO, M TASKINEN, J VETTENRANTA, K VETTENRANTA a U M SAARINEN-PIHKALA. Suboptimal long-term physical performance in children and young adults after pediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2010, **45**(4), 738-745. DOI: 10.1038/bmt.2009.221. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2009221>

CHAMORRO-VIÑA, Carolina, Jonatan R. RUIZ, Elena SANTANA-SOSA, et al. *Exercise during Hematopoietic Stem Cell Transplant Hospitalization in Children*. 2010. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181c4dac1. ISSN 0195-9131. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005768-900000000-99351>

INABA, Hiroto, Jie YANG, Sue C. KASTE, et al. Longitudinal Changes in Body Mass and Composition in Survivors of Childhood Hematologic Malignancies After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2012, **30**(32), 3991-3997. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.0457. ISSN 0732-183X. Dostupné také z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.0457>

INAMOTO, Yoshihiro, Joseph PIDALA, Xiaoyu CHAI, et al. *Assessment of Joint and Fascia Manifestations in Chronic Graft-Versus-Host Disease*. 2014, **66**(4), 1044-1052. DOI: 10.1002/art.38293. ISSN 23265191. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38293>

JARDEN, M, M T BAADSGAARD, D J HOVGAARD, E BOESEN a L ADAMSEN. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2009, **43**(9), 725-737. DOI: 10.1038/bmt.2009.27. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt200927>

JINDRA, P. Praktický pohled na význam HLA shody pro transplantaci krvetvorných buněk od dospělých nepříbuzných dárců. *Transfúze hematol. dnes*. 2013, **19**(2), 70–75.

KAWAKAMI, Manabu, Kyoko TANIGUCHI, Satoshi YOSHIHARA, Shinichi ISHII, Katsuji KAIDA, Kazuhiro IKEGAME, Masaya OKADA a Shohei WATANABE. *American Journal of Hematology*. 2013, **88**(10). DOI: 10.1002/ajh.23502. ISSN 03618609. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23502>

KEESLER, Daniel A., Andrew ST. MARTIN, Carmem BONFIM, Adriana SEBER, Mei-Jie ZHANG a Mary EAPEN. Bone Marrow versus Peripheral Blood from Unrelated Donors for Children and Adolescents with Acute Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018, **24**(12), 2487-2492. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.010. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879118304750>

KHANDELWAL, Pooja, Heather R. MILLARD, Elizabeth THIEL, et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017, **23**(8). DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.018. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117304275>

KIM, Sang-Dol a Hee-Seung KIM. Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in haemopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of Clinical Nursing*. 2005, **14**(1), 51-55. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2004.00938.x. ISSN 09621067. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2702.2004.00938.x>

KREJČÍ, M., M. DOUBEK, M. TOMÍŠKA, et al. Dlouhodobé výsledky alogenních transplantací krvetvorných buněk u 533 pacientů: zkušenost jednoho centra. *Transfuze hematol. dnes*. 2018, **24**(4), 284-296.

KREJČÍ, M., J. MAYER, Z. ADAM a J. VORLÍČEK. Transplantace kostní dřeně. *Vnitřní lékařství*. 2009, **55**(9), 738-745.

LEE, H J, B ORAN, R M SALIBA, et al. Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2006, **38**(4), 299-303. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705435. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/1705435>

LISENKO, Katharina, Petra PAVEL, Mark KRIEGSMANN, Thomas BRUCKNER, Jens HIL-LENGASS, Hartmut GOLDSCHMIDT a Mathias WITZENS-HARIG. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017, **23**(4). DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.631. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879116311909>

LJUNGMAN, P, A URBANO-ISPIZUA, M CAVAZZANA-CALVO, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation*. 2006, **37**(5), 439-449. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705265. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/1705265>

MAERTENS, J, O MARCHETTI, R HERBRECHT, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update. *Bone Marrow Transplantation*. 2011, **46**(5), 709-718. DOI: 10.1038/bmt.2010.175. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2010175>

MALICKA, Iwona, Joanna MROWIEC, Natalia SĄJKIEWICZ, Katarzyna SIEWIERSKA, Maria CZAJKOWSKA a Marek WOŹNIEWSKI. Physical Fitness of School-Age Children after Cancer Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, **16**(8). DOI: 10.3390/ijerph16081436. ISSN 1660-4601. Dostupné také z: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/8/1436>

MATTHES-MARTIN, Susanne, Ulrike PÖTSCHGER, Kirsten BERGMANN, Florian FROMMLET, Werner BRANNATH, Peter BAUER a Thomas KLINGEBIEL. Risk-Adjusted Outcome Measurement in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008, **14**(3), 335-343. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.12.487. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879107006684>

MAYER, J., P. CETKOVSKÝ a M. KREJČÍ. Steroid-rezistentní akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD). *Transfuze hematol. dnes*. 2007, **13**(4), 192-199.

MIANO, M, M FARACI, G DINI a P BORDIGONI. Early complications following haematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2008, **41**(S2), S39-S42. DOI: 10.1038/bmt.2008.53. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt200853>

MIANO, M, M LABOPIN, O HARTMANN, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007, **39**(2), 89-99. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705550. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/1705550>

MOHAMMED, Jaleel, Ahmed ALGHAMDI a Shahrukh K. HASHMI. Full-body physical therapy evaluation for pre- and post-hematopoietic cell transplant patients and the need for a modified rehabilitation musculoskeletal specific grading system for chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2018, **53**(5), 625-627. DOI: 10.1038/s41409-017-0075-3. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0075-3>

MOHAMMED (a), Jaleel, Mahmoud ALJURF, Abdulaziz ALTHUMAYRI, et al. Physical therapy pathway and protocol for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations from The Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBM) Group. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2019, **12**(3). DOI: 10.1016/j.hemonc.2018.12.003. ISSN 16583876. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1658387618301225>

MOHAMMED (b), Jaleel, Sean R. SMITH, Linda BURNS, et al. Role of Physical Therapy before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: White Paper Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019, **25**(6), e191-e198. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.018. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879119300679>

MORISHITA, Shinichiro, Katsuji KAIDA, Osamu AOKI, Shinya YAMAUCHI, Tatsushi WAKASUGI, Kazuhiro Ikegame, Hiroyasu OGAWA a Kazuhisa DOMEN. *Balance function in patients who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. 2015, **42**(3), 406-408. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2015.07.011. ISSN 09666362. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636215007390>

MORRISON, Eleshia J., Shawna L. EHLERS, Carrie A. BRONARS, et al. Employment Status as an Indicator of Recovery and Function One Year after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016, **22**(9), 1690-1695. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.013. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879116300854>

OBERG, J A, J G BENDER, E MORRIS, L HARRISON, C E BASCH, J H GARVIN, S A SANDS a M S CAIRO. Pediatric allo-SCT for malignant and non-malignant diseases: impact on health-related quality of life outcomes. *Bone Marrow Transplantation*. 2013, **48**(6), 787-793. DOI:

10.1038/bmt.2012.217. ISSN 0268-3369. Dostupné také z:
<http://www.nature.com/articles/bmt2012217>

PASSWEG, J R, H BALDOMERO, P BADER, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation*. 2017, **52**(6), 811-817. DOI: 10.1038/bmt.2017.34. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt201734>

PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues a Jozélio FREIRE DE CARVALHO. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011, **78**(1), 41-44. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025. ISSN 1297319X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X10000898>

PETROPOULOU, Anna D., Raphael PORCHER, Andrée-Laure HERR, et al. Prospective Assessment of Bone Turnover and Clinical Bone Diseases After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation*. 2010, **89**(11), 1354-1361. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181d84c8e. ISSN 0041-1337. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201006150-00010>

PIDALA, Joseph, Xiaoyu CHAI, Paul MARTIN, et al. Hand Grip Strength and 2-Minute Walk Test in Chronic Graft-versus-Host Disease Assessment: Analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013, **19**(6), 967-972. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.014. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879113001407>

PLEVOVÁ, Ilona, Regina SLOWIK, Jarmila KULHÁNKOVÁ, Dana BUCHWALDKOVÁ a Renáta TYDLAČKOVÁ. Hodnocení bolesti u dětí. Využití měřicích nástrojů v ošetrovatelské praxi. *Pediatric pro praxi*. 2012, **13**(3), 193-197.

RASTOGI, Neha, Dhwanee THAKKAR, Satya Prakash YADAV a Maninder DHALIWAL. JOURNAL OF PEDIATRIC CRITICAL CARE. *JOURNAL OF PEDIATRIC CRITICAL CARE*. 2018, **5**(3). DOI: 10.21304/2018.0503.00390. ISSN 2349-6592. Dostupné také z: <http://jpcc.in/userfiles/2018/0503-jpcc-may-jun-2018/JPCC0503008.html>

REXER, Paula, Gomati KANPHADE a Susan MURPHY. Feasibility of an Exercise Program for Patients With Thrombocytopenia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Journal of Acute Care Physical Therapy*. 2016, **7**(2), 55-64. DOI: 10.1097/JAT.000000000000029. ISSN 2158-8686.

SAN JUAN, A., C. CHAMORRO-VIÑA, S. MORAL, M. FERNÁNDEZ DEL VALLE, L. MADERO, M. RAMÍREZ, M. PÉREZ a A. LUCIA. Benefits of Intrahospital Exercise Training after Pediatric Bone Marrow Transplantation. *International Journal of Sports Medicine*. 2008, **29**(5), 439-446. DOI: 10.1055/s-2007-965571. ISSN 0172-4622. Dostupné také z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-965571>

SEDLÁČEK, Petr. Průběh transplantace. *Šance dětem* [online]. Praha: Obecně prospěšná společnost Sirius, 2011, 19.7.2017 [cit. 2019-08-26]. Dostupné z: <https://www.sancedetem.cz/cs/hledam-pomoc/deti-se-zdravotnim-postizenim/deti-s-jinym-zavaznym-zdravotnim-znevychodnenim/onemocneni-krve/prubeh-transplantace.shtml#pozdni-nasledky>

SIKOROVÁ, Lucie. Spolehlivost hodnotících metod monitorujících bolest u dětí a dospívajících s kognitivní poruchou. *Bolest*. 2011, **14**(3), 121-126.

SIMBRE, Valeriano C, Sarah A DUFFY, Gul H DADLANI, Tracie L MILLER a Steven E LIP-SHULTZ. Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy. *Pediatric Drugs*. 2005, **7**(3), 187-202. DOI: 10.2165/00148581-200507030-00005. ISSN 1174-5878. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.2165/00148581-200507030-00005>

SMEDLER, A-C a J WINIARSKI. Neuropsychological outcome in very young hematopoietic SCT recipients in relation to pretransplant conditioning. *Bone Marrow Transplantation*. 2008, **42**(8), 515-522. DOI: 10.1038/bmt.2008.217. ISSN 0268-3369. Dostupné také z: <http://www.nature.com/articles/bmt2008217>

SMITH, Sean Robinson, Andrew J. HAIG a Daniel R. COURIEL. Musculoskeletal, Neurologic, and Cardiopulmonary Aspects of Physical Rehabilitation in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015, **21**(5), 799-808. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.019. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879114006582>

SOUBANI, Ayman O. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Critical Care Medicine*. 2006, **34**(Suppl), S251-S267. DOI: 10.1097/01.CCM.0000231886.80470.B6. ISSN 0090-3493. Dostupné také z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200609001-00012>

ŠIMÍČKOVÁ-ČÍŽKOVÁ, Jitka. *Přehled vývojové psychologie*. 2. nezm. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2003. ISBN 80-244-0629-2.

THAKKAR, Dhwanee, Neha RASTOGI a Satya Prakash YADAV. JOURNAL OF PEDIATRIC CRITICAL CARE. *JOURNAL OF PEDIATRIC CRITICAL CARE*. 2018, **5**(3), 51-54. DOI: 10.21304/2018.0503.00389. ISSN 2349-6592. Dostupné také z: <http://jpcc.in/userfiles/2018/0503-jpcc-may-jun-2018/JPCC0503007.html>

TSAKIRIS, Dimitrios A. a André TICHELLI. *Thrombotic complications after haematopoietic stem cell transplantation: early and late effects*. 2009, **22**(1), 137-145. DOI: 10.1016/j.beha.2008.12.002. ISSN 15216926. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692608001072>

VALCÁRCEL, David, Jorge SIERRA, Tao WANG, et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011, **17**(5). DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.022. ISSN 10838791. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108387911000323X>

VERCHER, Paula, You-jou HUNG a Mansoo KO. The Effectiveness of Incorporating a Play-based Intervention to Improve Functional Mobility for a Child with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Case Report. *Physiotherapy Research International*. 2016, **21**(4), 264-270. DOI: 10.1002/pri.1663. ISSN 13582267. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pri.1663>

VULPIANI, Maria Chiara, Mario VETRANO, Donatella TRISCHITTA, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2012, **132**(4), 499-508. DOI: 10.1007/s00402-011-1444-9. ISSN 0936-8051. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00402-011-1444-9>

WAGHMARE, Alpana, Janet A. ENGLUND a Michael BOECKH. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016, **127**(22), 2682-2692. DOI: 10.1182/blood-2016-01-634873. ISSN 0006-4971. Dostupné také z: <https://ashpublications.org/blood/article/127/22/2682/35132/How-I-treat-respiratory-viral-infections-in-the>

WALLEK, Susanne, Anna SENN-MALASHONAK, Lutz VOGT, Katharina SCHMIDT, Peter BADER a Winfried BANZER. *Impact of the initial fitness level on the effects of a structured exercise therapy during pediatric stem cell transplantation*. 2018, **65**(2). DOI: 10.1002/pbc.26851. ISSN 15455009. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26851>

WEST, Sarah L., Adam GASSAS, Tal SCHECHTER, R. Maarten EGELER, Paul C. NATHAN a Greg D. WELLS. Exercise Intolerance and the Impact of Physical Activity in Children Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatric Exercise Science*. 2014, **26**(3), 358-364. DOI: 10.1123/pes.2013-0156. ISSN 0899-8493. Dostupné také z: <http://journals.humankinetics.com/doi/10.1123/pes.2013-0156>

WUANG, Y-P., C-Y. SU a M-H. HUANG. Psychometric comparisons of three measures for assessing motor functions in preschoolers with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2012, **56**(6), 567-578. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2011.01491.x. ISSN 09642633. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2788.2011.01491.x>

FN Brno [online]. Brno: Fakultní nemocnice Brno, 2019 [cit. 2020-01-29]. Dostupné z: <https://www.fnbrno.cz/>

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol [online]. Praha: FN Motol, 2019 [cit. 2020-01-29]. Dostupné z: <http://www.fnmotol.cz/microsite-kdho/>

SEZNAM PŘÍLOH

1. Tab. 1 - Preciznost jemné motoriky, možné maximum bodů.....	79
2. Tab. 2 - Integrace jemné motoriky, možné maximum bodů.....	79
3. Tab. 3 - Manuální šikovnost, možné maximum bodů.....	80
4. Tab. 4 - Bilaterální koordinace, možné maximum bodů.....	80
5. Tab. 5 – Balance, možné maximum bodů.....	81
6. Tab. 6 Rychlost běhu a obratnost, možné maximum bodů.....	81
7. Tab. č. 7 Koordinace horních končetin, možné maximum bodů.....	82
8. Tab. č. 8 – Síla, možné maximum bodů.....	82
9. Obrázek 1: Příklad úkolu ze subtestu manuální koordinace – navlékání kvádříku.....	83
10. Obrázek 2: Příklad úkolu ze subtestu balance –stoj na balančním hranolu na jedné noze (otevřené oči) a stoj na balančním hranolu na jedné noze (zavřené oči).....	83

PŘÍLOHY

Tab. 1 - Preciznost jemné motoriky, možné maximum bodů

Úkol:	Možné maximum bodů:
Vybarvování tvaru - kruh	3
Vybarvování tvaru – hvězda	3
Kreslení čáry skrz cestu - pokřivená	7
Kreslení čáry skrz cestu - oblá	7
Spojování teček	12
Překládání papíru	12
Vystřihování kruhu	12
Celkové maximální skore	41

Tab. 2 - Integrace jemné motoriky, možné maximum bodů

Tvar k překreslení:	Možné maximum bodů:
Kruh	4
Čtverec	5
Překrývající se kruhy	6
Vlnitá linka	4
Trojúhelník	5
Kosočtverec	5
Hvězda	5
Překrývající se tužky	6
Celkové maximální skore	40

Tab. 3 - Manuální šikovnost, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum v čase 15s	Možné maximum bodů:
Dělání teček v kruzích	>51 teček	9
Přenášení pencí	19-20 přenesených pencí	9
Přemísťování kolíků do kolíkové des- tičky	>11 kolíků	9
Třídění karet	>25 roztříděných karet	9
Navlékání kvádríků na provázek	>10 navlečených kvádríků	9
Celkové maximální skore		45

Tab. 4 - Bilaterální koordinace, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum	Možné maximum bodů
Doteky ukazováčkem na nos	4 doteky	4
Skákání panáků	5 panáků	3
Skákání na místě synchronizované – stejnostrannou končetinou	5 přeskoků	3
Skákání na místě – synchronizované opačnou konče- tinou	5 přeskoků	3
Otáčení palců a ukazováčků	5 otočení	3
Klepání chodidlem a prsty – ipsilaterálně synchroni- zované	10 zaklepání	4
Klepání chodidlem a prsty – kontralaterálně syn- chronizované	10 zaklepání	4
Celkové maximální skore:		24

Tab. 5 – Balance, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum	Možné maximum bodů:
Stoj s nohama od sebe na čáře – otevřené oči	výdrž 10s	4
Chůze dopředu po čáře	6 kroků	4
Stoj na jedné noze na čáře – otevřené oči	výdrž 10s	4
Stoj s nohama od sebe na čáře – zavřené oči	výdrž 10s	4
Chůze pata-špička po čáře	6 kroků	4
Stoj na jedné noze na čáře – zavřené oči	výdrž 10s	4
Stoj na jedné noze na balančním hranolu – otevřené oči	výdrž 10s	4
Stoj pata-špička na balančním hranolu	výdrž 10s	4
Stoj na jedné noze na balančním hranolu – zavřené oči	výdrž 10s	5
Celkové maximální skore		37

Tab. 6 Rychlost běhu a obratnost, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum	Možné maximum bodů:
Člunkový běh	<5,9s	12
Překračování balančního hranolu	>50 překroků za 15s	10
Skoky na místě na jedné noze	>50 poskoků za 15s	10
Skoky do stran na jedné noze	>40 přeskoků za 15s	10
Skoky do stran na obou nohách	>50 přeskoků za 15s	10
Celkové maximální skore:		52

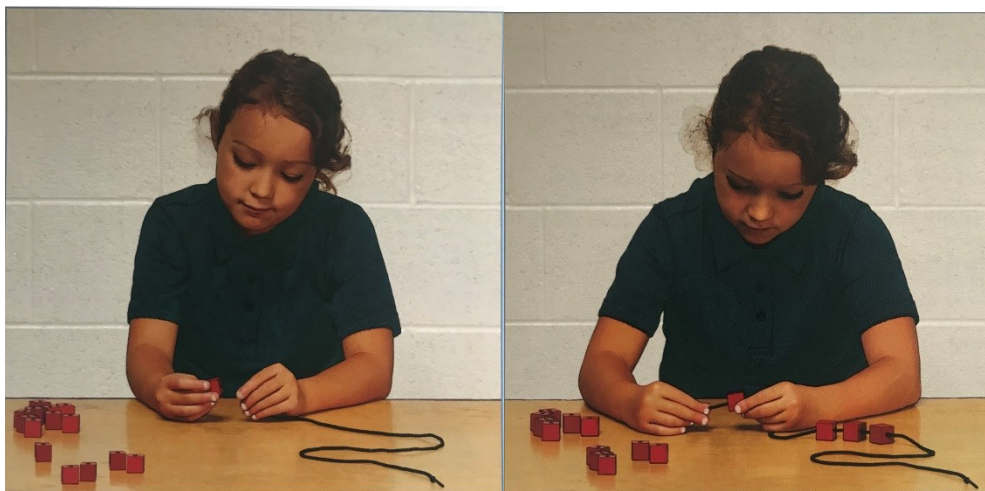
Tab. č. 7 Koordinace horních končetin, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum	Možné maximum bodů:
Pouštění a chytání míčku – oběma rukama	5 chycení z 5	5
Chytání hozeného míčku – oběma rukama	5 chycení z 5	5
Pouštění a chytání míčku – jednou rukou	5 chycení z 5	5
Chytání hozeného míčku – jednou rukou	5 chycení z 5	5
Dřiblování s míčkem – jednou rukou	10 driblů v řadě	7
Dřiblování s míčkem – střídání rukou	10 driblů v řadě	7
Házení míčku na cíl	5 zasažení cíle	5
Celkové maximální skóre		39

Tab. č. 8 – Síla, možné maximum bodů

Úkol:	Úkol splněný na maximum	Možné maximum bodů:
Skok do dálky	>85 inch (215,9 cm)	12
Kliky	>36 kliků za 30s	9
Sedy-lehy	>36 sedů-lehů za 30s	9
Dřep na stoličku	Výdrž 60s	6
V-up; „véčko“ na zádové svalstvo	Výdrž 60s	6
Celkové maximální skóre		42

Obrázek 1: Příklad úkolu ze subtestu manuální koordinace – navlékání kvádříku. Obrázek převzat z instruktážního manuálu BOT2 testu



Obrázek 2: Příklad úkolu ze subtestu balance – Vlevo stoj na balančním hranolu na jedné noze (otevřené oči). Vpravo stoj na balančním hranolu na jedné noze (zavřené oči) Převzato z instruktážního manuálu BOT2 testu

