

# Veren hyytymisen päivystykselliset tutkimukset

Ilja Nevzorov  
Lääketieteen kandidaatti

Helsinki 4.10.2021 Tutkielma  
[ilja.nevzorov@helsinki.fi](mailto:ilja.nevzorov@helsinki.fi)  
Ohjaaja: Riitta Lassila  
HELSINGIN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

## Tiivistelmä

**Tiedekunta:** Lääketieteellinen

**Koulutusohjelma:** Lääketieteen lisensiaatti

**Tekijä:** Ilja Nevzorov

**Työn nimi:** Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset

**Työn laji:** Katsausartikkeli

**Kuukausi ja vuosi:** 10/2021

**Sivumäärä:** 19

**Avainsanat:** hemostaasi, hyytymishäiriö, seulontatesti, hyytymistutkimuspaketti

**Ohjaaja tai ohjaajat:** Riitta Lassila

**Muita tietoja:** Katsausartikkeli on hyväksytty julkaistavaksi aikakauskirja Duodecimissa.

### Tiivistelmä:

Veren hyytyminen, eli hemostaasi, on elimistön puolustusmekanismi, joka laukeaa verisuonivaurion syntyessä ja pyrkii pysäyttämään verenvuodon muodostamalla vauriokohtaan tulpan. Normaali hemostaasi perustuu verisolujen, plasman hyytymistekijöiden sekä verisuonten seinämärakenteiden yhteisvaikutuksiin. Äkilliset hyytymisjärjestelmän toimintahäiriöt, kuten verenvuoto ja verisuonitukos, ovat useimmiten hengenvaarallisia tiloja, jotka vaativat lääkäriltä pikaista reagointia. Asianmukaisen hoidon valinta perustuu nopeaan ja tarkkaan diagnostiikkaan, jonka tueksi on kehitetty laaja valikoima laboratoriomenetelmiä. Päivystysolosuhteissa tarvitaan kohdennettuja tutkimuksia, joiden avulla klinikko pystyy nopeasti muodostamaan kokonaisvaltaisen kuvan hyytymisjärjestelmän toiminnasta ja häiriön syystä. Hyytymistutkimusten tuloksia tulkittaessa on otettava huomioon potilaan kliininen tila ja peruslaboratoriotutkimuksista saatu tieto. Laajassa käytössä olevat hyytymisjärjestelmän seulontakokeet, kuten tromboplastiiniaika (TT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT), mahdollistavat hyvän saatavuutensa vuoksi yleisimpien hyytymishäiriöiden nopean diagnostiikan ja hoitovasteen seurannan. On kuitenkin havaittu, että vakavien hyytymishäiriöiden diagnostiikassa hyytymisjärjestelmän seulontakokeiden yhdistäminen muiden hyytymistutkimusten kanssa on tehokkaampaa. Tästä esimerkki on tutkimuspaketti, johon kuuluvat hemostaasin seulontakokeiden lisäksi trombiiniaika, fibrinogeeni ja sen hajoamistuote D-dimeeri, hyytymistekijä VIII (FVIII) sekä elimistön luonnollinen antikoagulantti antitrombiini (AT3). Tämän tutkimuspaketin osatutkimukset kuvastavat sekä hyytymistä edistäviä että jarruttavia tekijöitä antaen kokonaisvaltaisemman kuvan potilaan hyytymisjärjestelmän toiminnasta. Tutkimuspakettien käyttö on suotavaa esimerkiksi krooniseen maksasairauteen liittyvän hyytymishäiriön selvittelyssä, jolloin voidaan saada tietoa myös maksan vajaatoiminta-asteesta. Lisäksi hyytymistutkimuspakettia on käytetty menestyksekkäästi sepsikseen liittyvän hyytymishäiriön diagnostiikassa, ennusteen määrityksessä ja seurannassa.

## **Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset**

Ilja Nevzorov: LK, PhD, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin Yliopisto

Timea Szanto: LT, kliinisen kemian erikoislääkäri, sisätauteihin erikoistuva lääkäri,

Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

Tuukka Helin: LT, kliinisen kemian erikoislääkäri, HUS Diagnostiikkakeskus, Kliininen

kemia

Lotta Joutsu-Korhonen: LT, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, ylilääkäri, HUS

Diagnostiikkakeskus, Kliininen kemia

Riitta Lassila: LKT, dosentti, hyytymissairauksien professori, sisätautien erikoislääkäri,

Helsingin yliopisto ja Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus. RPU Oncosys, Helsingin

Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

*riitta.lassila@hus.fi*

### **Tiivistelmä**

Akuutti verenvuoto tai verisuonitukos vaativat kliinikolta tietämystä veren hyytymisen periaatteista ja tutkimusmenetelmistä, niiden käyttöindikaatioista ja tulosten tulkinnasta.

Hemostaasikokeiden valikoima on laaja ja monipuolinen, mutta käytännön työssä tarvitaan kohdennettuja tutkimuksia, joihin erikoissairaanhoidon kliinikon on syytä perehtyä. Näihin

kuuluvat hemostaasin seulontakokeet (TT, APTT), trombiiniaika, fibrinogeeni ja sen

hajoamistuote D-dimeeri, hyytymistekijä VIII (FVIII) ja elimistön luonnollinen

antikoagulantti antitrombiini (AT3). Yhdistettyinä kliiniseen tilaan laboratoriotutkimusten

tulokset antavat kuvan hemostaasista, mahdollistavat hyytymishäiriöiden kokonaisvaltaista

diagnostiikkaa ja kohdennettuja jatkoselvittelyitä erikoissairaanhoidossa sekä ovat keskeisiä

hoitovasteiden seurannassa.

Hyytymishäiriöt, kuten verisuonitukos tai verenvuoto, voivat osoittautua potilaalle kohtalokkaiksi, joten usein ne tulee selvittää päivystyksellisesti. Hyytymishäiriöt liittyvät mm. raskauteen ja moniin sairauksiin, kuten syöpiin, maksa- tai munuaissairauksiin, diabetekseen, inflammaatioon ja infektioauteihin, kuten COVID-19 (1, 2). Katsauksemme aiheena on hyytymisen laboratoriotutkimusten käyttö erikoissairaanhoidon klinikon näkökulmasta. Keskitymme hemostaasin seulontakokeiden indikaatioihin ja tulkintaan, sekä esittelemme hyytymistutkimuspaketin hyytymishäiriötä kuvaavana kokonaisvaltaisena työkaluna. Katsaus ei kata kroonisten tilojen trombofiliatutkimuksia eikä laajempia vuototaipumusselvittelyjä.

## **Veren hyytymisen yleiset periaatteet**

### **Primaarihemostaasi**

Hemostaasikokeiden ydin on hyytymisjärjestelmän toimintaperiaatteiden ymmärtämisessä. Normaali hemostaasi perustuu verisolujen, plasman hyytymistekijöiden sekä verisuonten seinämärakenteiden ja vasoaktiivisuuden yhteisvaikutuksiin. Verisuonivaurion yhteydessä verihutaleet tarttuvat endoteelin alta paljastuviin kollageenisäikeisiin von Willebrandin tekijän (VWF) välityksellä ja muuttavat muotonsa aktivaation seurauksena. Verihutaleista vapautuvien välittäjäaineiden, kuten tromboksaanin, serotoniinin ja ADP:n vaikutuksesta seuraa paikallinen vasokonstriktio. Verihutaleaktivaatio sekä vasokonstriktio laukaisevat primaarihemostaasin, muodostaen trombosyyttitulpan ja käynnistäen hyytymiskaskadin aktivaatioketjun, fibriinin synnyn (sekundaarihemostaasin) ja sitä liuottavan fibinolyysin (kuva 1). Lisäksi verihutaleilla on tärkeä rooli haavan paranemisen käynnistyksessä (3).

## **Sekundaarihemostaasi eli hyytymiskaskadi**

Hyytymiskaskadi jaetaan sisäiseen ja ulkoiseen aktivaatioreittiin, joiden tarkoituksena on hyytymistekijän X (factor, FX) proteolyttinen aktivaatio ja hemostaasin yleisen aktivaatiotien laukaisu (kuva 2). Sisäinen reitti perustuu FV, VIII, IX, X, XI ja XII aktivaatioon  $\text{Ca}^{2+}$ -ionien välityksellä anionipinnoilla, eli solukalvojen fosfolipideillä (trombosyytit, punasolut, syöpäsolut), verihiutaleiden tai bakteerien tuottamalla polyfosfaatti- tai koeputkessa reagenssinnoilla. Ulkoinen aktivaatioreitti on kudostekijä-proteiinin (tissue factor, TF) käynnistämä, ja edellyttää toimiakseen  $\text{Ca}^{2+}$ -ionien lisäksi K-vitamiinivälitteisesti karboksyloidut hyytymistekijät (FII, VII, X). Kalsiumin homeostaasi on merkittävä, sillä hypokalsemia johtaa vuotohäiriöihin (4) ja päinvastoin hyperkalsemia tukostaipumukseen (5). Myös magnesium osallistuu verihiutaleiden ja kollageenin vuorovaikutukseen ja FIX:n aktivaatioon (6). Laajan verensiirron tai plasmanvaihdon yhteydessä käytetään verivalmisteita, jotka sisältävät sitraattia antikoagulanttina. Potilaassa sitraatti kelatoi tehokkaasti näitä ioneja estäen trombosyyttien toimintaa ja kontaktiaktivaatiota ja altistaen potilasta verenvuodolle, joten kationien tasapaino palautetaan infuusioilla.

Hyytymiskaskadin tuloksena aktivoituu seriiniproteaasi trombiini johtaen fibrinogeeni-proteiinin pilkkoutumiseen ja fibriinin syntyyn. Fibriinirakenteet muodostavat säikeitä, joiden välillä trombiinin aktivoima FXIII vahvistaa risticsidoksin trombosyyttitulppaa (7).

Fibrinogeenin määrä ja laatu ovatkin olennaisia hemostaasin saavuttamisessa ja toisaalta liiallisessa hyytymisessä.

## **Luonnollinen antikoagulanttijärjestelmä jarruttaa hyytymistä**

Trombiinia estävä antikoagulanttijärjestelmä säätelee fibriinisäikeiden muodostusta.

Endoteelisolujen pinnan glykokalyksin hepariinin kaltaiset proteoglykaanit suojaavat

verisuonia hyytymisen käynnistymiseltä. Elimistön tärkein trombiinin estäjä on antitrombiini, mutta myös proteiini C ja S, sekä kudostekijätien estäjä (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) yhdessä ehjän endoteelin kanssa rajoittavat veren liiallista hyytymistä. Trombiinilla on kaksoisrooli hyytymisjärjestelmän säätelyssä, sillä verihiutaleiden ja hyytymistekijöiden aktivaation sekä fibriinin muodostuksen lisäksi se aktivoi em. luonnollista antikoagulanttia proteiini C:tä osana palautejärjestelmää. Fibriinin muodostuttua fibrinolyyttinen entsyymi plasmiini aktivaattoreineen (tPA, uPA, kallikreiini, FXII) ja estäjinä ( $\alpha$ 2-antiplasmiini,  $\alpha$ 2-makroglobulini) muokkaa hyytymän lopputulosta.

### **Punasolujen merkitys**

Verihiutaleiden lisäksi muillakin verisoluilla on tärkeitä rooleja hyytymisessä. Punasolujen osuus verestä, eli hematokriitti, vaikuttaa oleellisesti veren virtausominaisuuksiin ja hyytymiseen. Punasolut tukevat verihiutaleita erittämällä tromboksaani A<sub>2</sub>:ta ja aktivoimalla trombiinia solukalvoillaan. Mikroverenkierron virtausvoimat saavat punasolut hankautumaan toisiaan vasten ja erittämään ADP:tä, joka aktivoi verihiutaleiden aggregaatiota. Punasolut tarttuvat aktiivisesti fibriiniin kasvattaen hyytymää ja muokaten sen mekaanisia ominaisuuksia (8). Anemia onkin yleinen ja vakava verenvuotokomplikaatioiden aiheuttaja erityisesti antikoagulaatiohoidon tai verenvuototautien yhteydessä.

### **Valkosolut, tulehdus ja hyytymisjärjestelmä**

Myös valkosolut, kuten granulositytit ja monosyytit, osallistuvat hyytymisjärjestelmään. Normaalisti ne ylläpitävät veren hyytymistasapainoa tuottamalla antikoagulantteja, kuten TFPI:tä. Tulehduksessa monosyytit erittävät kudostekijää ja muitakin hyytymisen aktivaattoreita horjuttaen hyytymisjärjestelmän tasapainoa ja lisäten tukostaipumusta (9).

Mielenkiintoisessa ns. NEToosi-ilmiössä neutrofiilien kromatiini vapautuu ympäristöön muodostaen solunulkoisia antimikrobisia verkkomaisia rakenteita (NET, neutrophil extracellular traps). NETit aktivoivat hyytymistä sitomalla hyytymistekijöitä (erityisesti FXII) ja verihiutaleita, jotka vuorostaan edistävät NEToosia P-selektiinivälitteisellä mekanismilla (10). Valkosolujen erittämät välittäjäaineet muuttavat endoteelipinnan ominaisuuksia hyytymistä suosiviksi ja proteaasit rikkovat suonenseinämää paljastaen kollageenia hyytymistä edistäen. Verihiutaleet vuorostaan erittävät neutrofiileja aktivoivia kemokiineja, kuten PF4/CXCL4:ää. Infektiossa fibrinogeenin nousu ja fibrinin muodostus ovat mielekkäitä mekanismeja edistäessään patogeenin eliminaatiota (11). Nämä ilmiöt paljastavat jo pitkään tiedossa olleita tulehduksen ja tromboositaipumuksen välisiä yhteyksiä, joita nykyään kutsutaan termillä tromboinflammaatio.

## **Hyytymistutkimukset klinikassa**

Veren hyytymisen tärkeänä osatutkimuksena on perusverenkuva, joka antaa arvokasta tietoa verihiutalemäärästä, hematokriitista ja mahdollisesta tulehdusreaktiosta. Tulosten kokonaisvaltainen tulkinta ja suhteuttaminen munuaisten ja maksan toimintaan sekä hemodynamiikkaan (vakavassa verenvuodossa tai laajassa keuhkoemboliassa) ja elektrolyytteihin ( $\text{Ca}^{2+}$  ja  $\text{Mg}^{2+}$ ) ovat keskeisiä.

Kokoveren hyytymistä seuloviin viskoelastisiin menetelmiin kuuluvat tromboelastografia (TEG) ja tromboelastometria (TEM), joista jälkimmäisen käyttö on vakiintuneempaa Suomessa (12). TEM mahdollistaa verenvuodon nopean ja tavoiteohjatun korvaushoidon traumojen akuuttihoidossa, sydän- ja maksakirurgiassa sekä synnytykseen liittyvän verenvuodon hoidossa (13). TEM:n tulkintaa vaikeuttaa sen rajallisuus hemostaasin häiriöille (von Willebrandin tauti (VWD), hemofilia ja trombosyyttiestäjien vaikutus). Vaikean hankitun tukostaipumuksen selvittelyissä TEM:n käyttöä tutkitaan aktiivisesti ja alustavat tulokset tehohoito potilailla ja vaikeissa traumoissa vaikuttavat lupaavilta (14, 15).

### **Hyytymisjärjestelmän seulontatutkimukset**

Seulontatestit mittaavat hyytymiskaskadin osatapahtumia ja ympärivuorokautisen saatavuutensa vuoksi soveltuvat ohjaamaan hoitoa ja seuranta akuuteissa hyytymishäiriöissä (indikaatiot, ks. Taulukko 1).

Suomessa käytetään tromboplastiiniajan mittausta Owrenin mukaan (TT), joka eroaa monissa maissa käytettävästä protrombiiniajasta (PT). TT-kokeessa sitraattiplasmaan lisätään puutosplasmaa (puuttuvat FII, VII ja X), kudostekijää, fosfolipidiseosta sekä kalsiumia sisältävää tromboplastiini-reagenssia ja fibriinihyytymän muodostusta seurataan optisesti. PT-kokeessa reaktiota ei täydennetä ulkopuolisella hyytymistekijällä V, joten potilaan FV:n puutoksessa PT pitenee, mutta TT on normaali. Suomessa on totuttu käyttämään normaalitasoon suhteutettua tapaa ilmaista tulos (%-yksikköinä). Testi kuvastaa ulkoisen ja yleisen aktivaatioreitin toimintaa ja tarkemmin K-vitamiini-riippuvaisten hyytymistekijöiden II, VII, ja X yhteisvaikutusta. FIX on myös K-vitamiiniriippuvainen, mutta ei sisälly TT-tulokseen, seikka joka on syytä huomioida vaikeissa maksa- ja varfariiniperäisissä verenvuodoissa. Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) hyytymisreaktio

käynnistetään fosfolipidireagenssilla ilman kudostekijää, mahdollistaen sisäiseen ja yleiseen aktivaatioreittin kuuluvien FII, V, VIII, IX, X, XI, ja XII yhteisvaikutuksen (kuva 2).

Kumpikaan seulontatesti, TT tai APTT, ei mittaa FXIII aktivisuutta.

Preanalyttiset tekijät vaikuttavat seulontatestien tulkintaan. Niihin kuuluvat näytteenoton onnistuminen, näyteputken sitraattipitoisuus (onko putki täytetty merkkiviivaan), hemolyysin aste ja hematokriitti. Oikea näytteenottotekniikka ja näytteen säilytysaika vakioidaan (16). Heparinikontaminaatio voi olla ongelmallinen, jos näyte on otettu ilman hukkaverta heparinisoidusta kanyylistä.

Poikkeava tulos TT-tutkimuksessa johtuu varfariinin käytöstä, maksasairaudesta tai K-vitamiinin puutostilasta, liittyen mm aliravitsemukseen, laajaan suoliresektioon, suoliston imeytymishäiriöön, antibioottien käyttöön tai parenteraaliseen ravitsemukseen (17). TT reagoi nopeasti maksan toimintahäiriöön johtuen FVII:n lyhyestä puoliintumisajasta. APTT on kuitenkin yleensä normaali, ellei maksan vajaatoiminta ole hyvin vaikea. Myös synnynnäinen FVII-vajaus voi alentaa TT-%:n tasoa (18).

APTT:n pidentymisen syy pitää aina selvittää. Lyhentynyt APTT useimmiten selittyy preanalyttisillä tekijöillä, mutta voi heijastaa myös hyperkoagulaatiota esim. diabeteksessa, maksasairaudessa ja syövässä (19, 20). Pidentynyt APTT akuutisti vuotavalla potilaalla johtuu ensisijaisesti hepariini- tai antikoagulaatiohoidosta, joten vuodon etiologian selvittelyssä lääkeanamneesin tärkeyttä ei voi liikaa korostaa. Pidentynyt APTT voidaan todeta myös tukoksen yhteydessä. Taustalla on tuolloin hankinnaista trombofiliata aiheuttava lupusantikoagulantti, joka havaitaan jopa puolella tehohoitopotilaista sepsiksen tai katekoliaamiinihoidon yhteydessä (21). Harvemmin APTT:n pitenemisen taustalla ovat

perinnölliset FVIII tai IX vajaukset (hemofilia A tai B) sekä meillä harvinainen FXI puutos (hemofilia C). Hankinnaisessa hemofiliassa, johon myös liittyy pidentynyt APTT, FVIII-aktiivisuuden aleneminen johtuu autovasta-aineen estovaikutuksesta. Diagnoosin viivästyminen on tyypillistä huolimatta vaikeista ihonalaisista ja muista verenvuodoista. Pidentynyt APTT voi liittyä myös vaikeaan VWF:n puutokseen (tyypin 3 VWD). Normaalisti VWF suojaa FVIII:aa entsyymaattiselta hajoamiselta, joten VWD:ssä voidaan todeta alentunut FVIII-aktiivisuus ja pidentynyt APTT. Perinnöllinen FXII-vaje on huomioitava pidentyneen APTT:n perusselvittelyssä (yleensä >180), vaikkei tila aiheuta kliinistä vuototautia.

Molempien seulontatestien yhtäaikainen selvä poikkeama viittaa vaikeaan hyytymishäiriöön, jonka taustalla voi olla hyytymistekijöiden 1) vähentynyt synteesi K-vitamiinipuutoksen tai maksan vajaatoiminnan johdosta, 2) lisääntynyt kulutus laajassa vuodossa tai disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatioissa (DIK), tai hyvin harvoin 3) FX, II tai V vaje.

Seulontatestejä tulkittaessa kannattaa muistaa, että synnynnäiset hyytymistekijöiden vajaukset ovat harvinaisia (< 10%) syitä APTT:n tai TT:n poikkeavuuksille (18). Poikkeava tulos ei välttämättä tarkoita lisääntynyttä vuotoriskiä, varsinkinkaan oireettomalla henkilöllä. Edellä mainitut lupusantikoagulantti, FXII:n, harvinaiset prekallikreinin ja suuren molekyylipainon kininogeenin (HMWK) vajeet pidentävät APTT:tä lisäämättä vuotoriskiä (22). Esitietoihin perustumattomat rutiininomaiset seulontatestit eivät ole tarpeen. Kuitenkin ennen suuria leikkauksia ja erityisesti ennakoitaessa hemostaasin haasteita, seulontatestitulokset tarvitaan.

## **Hyytymisjärjestelmän erikoistutkimukset ja niiden käyttö kliinisessä työssä**

Vaikeiden hyytymishäiriöiden selvittelyssä, hoidossa ja sen seurannassa pelkät seulontatutkimukset ovat riittämättömiä. Seulontatutkimukset yhdistetäänkin verisoluarvojen lisäksi muiden hyytymistutkimusten kanssa (vrt. tutkimuspaketti) potilaan hyytymisjärjestelmän toiminnan kartoittamiseksi. Esimerkiksi HUSLABin Hyyttek-paketti (8665 P –Hyyttek, Hyytymistutkimus, suppea, plasmasta) sisältää yleistyneissä hyytymishäiriöissä keskeisimmät määrytykset, jotka mahdollistavat hyytymisen kokonaisvaltaisen, dynaamisen arvioinnin ja hyytymishäiriön hoidon ja sen vasteiden seurannan (Kuva 3).

Hyytymistutkimuspakettien käyttö on mielekästä akuutin vuodon tai tukoksen selvittelyssä, hoidossa ja seurannassa potilaalla, joka sairastaa vakavaa kroonista systeemisairautta (maksasairaus, krooninen munuaisten vajaatoiminta, diabetes, syöpä, inflammaatio). Paketti on tarpeen poikkeuksellisen laajan tai antikoagulaatiosta huolimatta syntyneen tukoksen diagnostiikassa potilaan hyytymisstatuksen ja antikoagulaatiohoidon tarpeen selvittämiseksi. Paketti mahdollistaa tavoiteohjatun korvaushoidon pysäyttävässä akuuttia laajaa vuotoa. Infektion tai trauman aiheuttaman monielinvaurion taustalla on usein hyytymishäiriö, joka voi ilmaantua vuotona, tukoksena tai niiden välimuotona (esim. yhtäaikainen tukos ja vuoto DIK:ssä). Taulukkoon 3:ssa annetaan esimerkkejä tilanteista, joissa hyytymistutkimuspakettien käyttö on suositeltavaa.

Akuutin vuodon tavallisena etiologiana on hyvä muistaa antikoagulaatiohoidot: K-vitamiinin estäjät (varfariini), trombiinin (dabigatraani) tai FXa:n (rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani) suorat estäjät (DOAC) ja antitrombiinin aktivaattorit (fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit, fondaparinuuksi). Antikoagulanttien vaikutukset hyytymisen

osatutkimuksiin on esitetty kuvassa 3. Erityistilanteissa lääkityksen vaikutuksen mittaaminen vaatii omia testejä. Esimerkkeinä ovat pienipainoisen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan hepariiniannos trombolyyseihoidon, dialyysin ja plasmavaihtojen yhteydessä, verenvuodon ja verisuonitukosten yhdistelmissä, vakavissa verenvuodoissa ja hätäleikkauksissa, kun tarvitaan antikoagulaatiohoidon kumoamista.

Akuuteissa verisuonitukoksissa hyytymistutkimuspaketti antaa kuvan potilaan hyytymisstatuksesta ohjaten antikoagulaatiohoitoa ja seuranta. Esimerkiksi suurentunut FVIII-aktiivisuus (> 190 %) ennustaa tukostaipumusta ja tukoksen uusiutumista, samoin pienentynyt antitrombiinipitoisuus. Tutkimuspaketti ei kuitenkaan aina sovi tukostaipumuksen etiologiseen selvittelyyn. Jos tukos syntyy spontaanisti ilman altisteita ja potilas on nuori, hyytymistutkimuspaketista on hyötyä alkuvaiheessa, jolloin klinikko tarvitsee alustavaa tietoa potilaan hyytymisstatuksesta suunnitellakseen antikoagulaatiohoitoa. Tällaisten tukosten etiologian selvittämiseksi tarvitaan kuitenkin laajempia trombofiliaselvittelyjä (23). Yleisimmät tukosmekanismit on esitetty kuvassa 1.

### **Esimerkkejä hyytymistutkimuspaketin käytöstä:**

#### ***Disseminoitu intravaskulaarinen koagulopatia, DIK***

DIK:n patofysiologian taustalla on laajan endoteelisolujen glykokalyksivaurion käynnistämä trombien muodostus, joiden tuloksena on verihiutaleiden kulutuksesta hyytymään johtuva trombositopenia, hyytymistekijöiden kulutus ja fibrinolyysin kiihtyminen (24). Vaikeaa DIK:ä leimaa TT-%:n pienenemisenä ja APTT:n pitenemisenä ilmenevä hyytymistekijätasojen lasku. DIK:n alussa APTT voi lyhentyäkin FVIII:n suurentuneiden pitoisuuksien tai NEToosin myötä. Fibrinogeeni ja FVIII toimivat akuutin vaiheen proteiineina, ja FVIII vapautuu vaurioituneesta endoteelistä (25). Varsinkin AT:n tason lasku

osoittaa DIK:ssä trombiinin nopean ja voimakkaan muodostuksen ja siten hyytymistekijöiden yleisen kulutuksen. Samalla D-dimeeri nousee merkkinä usein kontrolloimattomasta fibrinolyysistä. Fibrinogeeni, FiDD ja TT kuuluvat ISTH:n (International Society of Thrombosis and Hemostasis) kehittämään pisteytykseen (Taulukko 2), joka auttaa DIK:n diagnostiikassa, potilaan ennusteen määrittämisessä ja seurannassa (26).

### ***Maksasairaus***

Maksan toimintahäiriön yhteydessä yleensä ensin todetaan TT-%:n lasku FVII:n lyhyen puoliintumisajan vuoksi. Myös AT:n pitoisuus pienenee, mutta FVIII pitoisuus puolestaan nousee sen hidastuneen eliminaation vuoksi. FVII:sta poiketen FVIII:a tuotetaan endoteelisoluissa. Maksan vajaatoiminnan vaikeimmassa muodossa, kuten maksakirroosissa, todetaan APTT:n piteneminen ja fibrinogeenin lasku. Hyytymistekijätutkimusten yhdistäminen (tutkimuspaketti) antaa kattavan kuvan maksan vajaatoiminta-asteesta. Maksasairauteen liittyvän koagulopatian monimutkaisen etiologian vuoksi potilaan vuotoriskiä ei ole helppo ennustaa seulontatestien perusteella (27), mutta trombosytopenia ( $< 60 \times 10^9/l$ ) viittaa siihen varmimmin, etenkin anemian rinnalla. FV:n, FIX:n ja magnesiumin tasot on myös syytä tarkistaa.

### **Lopuksi**

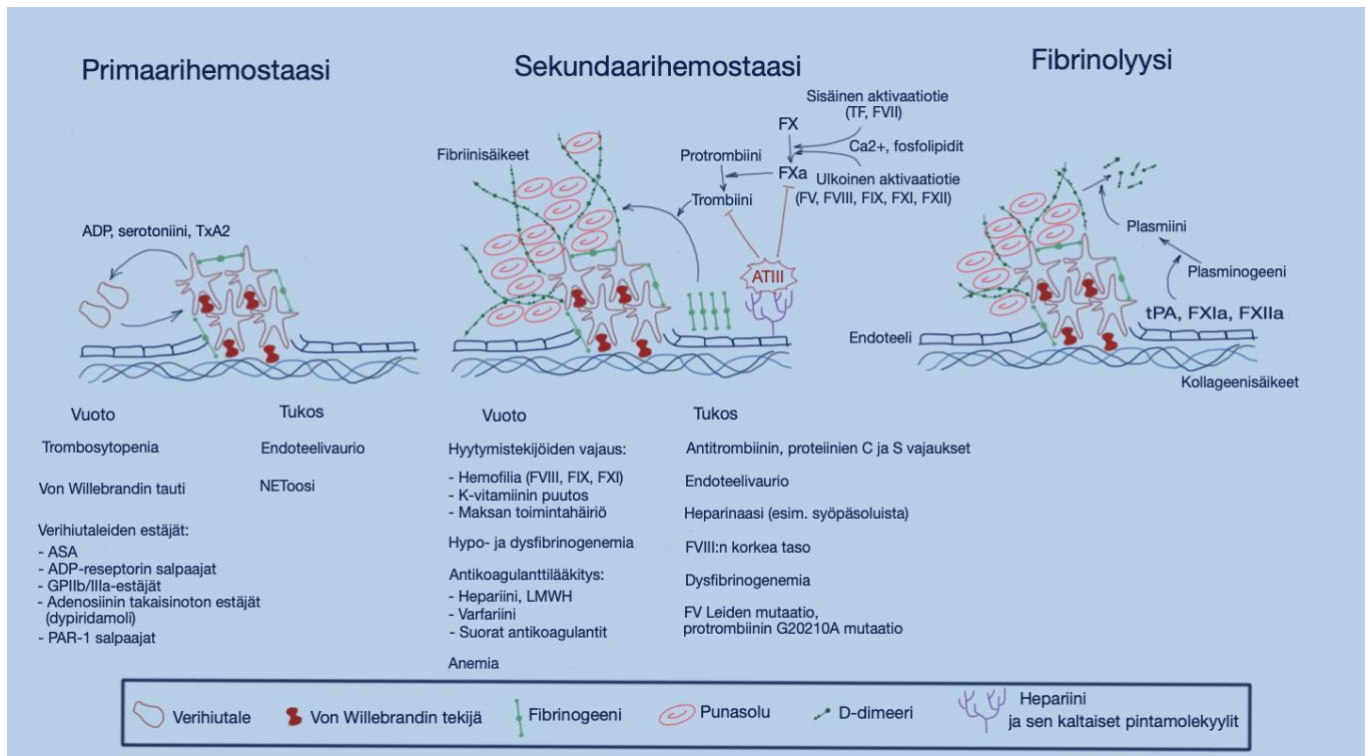
Hyytymisjärjestelmä on ensimmäinen verisuonivaurion yhteydessä käynnistyvä puolustusmekanismi. Vaurion yhteydessä hyytymishäiriö voi johtaa joko verenvuotoon tai verisuonitukokseen tai pahimmillaan samalla molempiin - uhaten potilaan elintoimintoja ja

henkeä. Täten hyytymisjärjestelmän kliininen ja laboratorioperusteinen kokonaisarviointi edustaa keskeisesti lääketiedettä.

**Ydinasiat:**

- Hyytymishäiriöiden diagnostiikka, hoito ja -vasteiden seuranta edellyttävät veren hyytymisen perusperiaatteiden hallintaa.
- APTT ja TT ovat epätarkoituksenmukaisia potilaiden rutiininomaisessa seulonnassa, mutta kohdennetusti esitietojen perusteella niitä tarvitaan hyytymishäiriön ollessa todennäköinen.
- Akuutin vuodon tai tukoksen diagnostiikka, hoito ja seuranta vaativat muutamien hyytymistutkimusten arviointia (vrt. hyytymistutkimuspaketti) yhdessä kliinisen taudinkuvan kanssa.

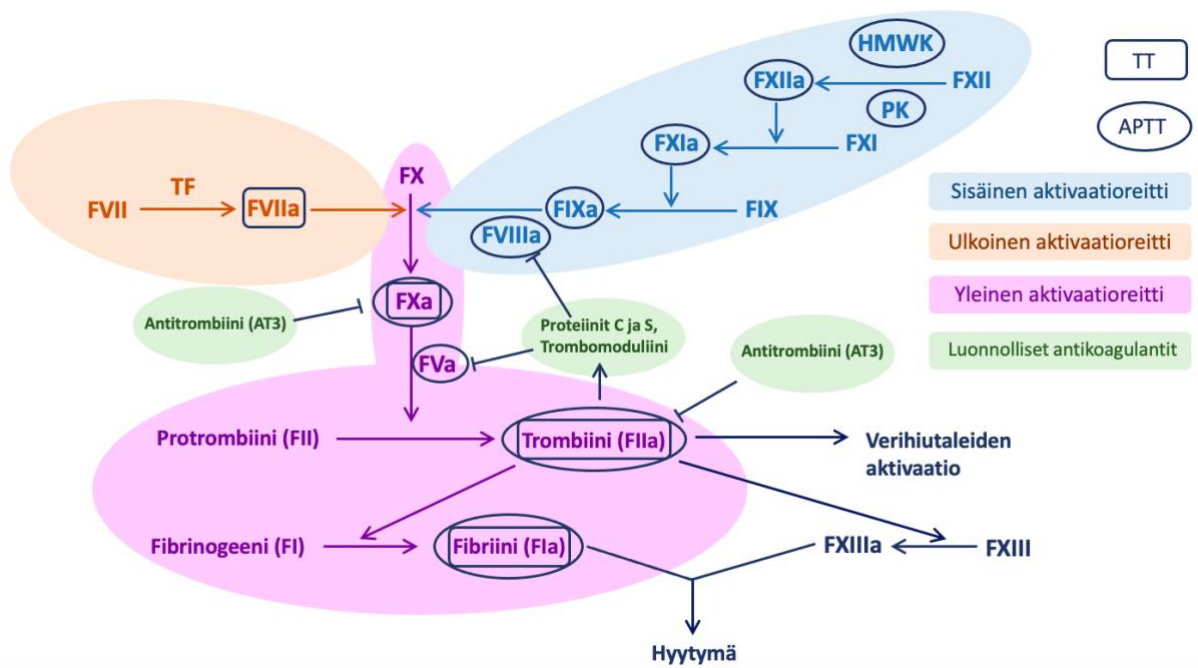
**Avainsanat:** hemostaasi, hyytymishäiriö, seulontatesti, hyytymistutkimuspaketti



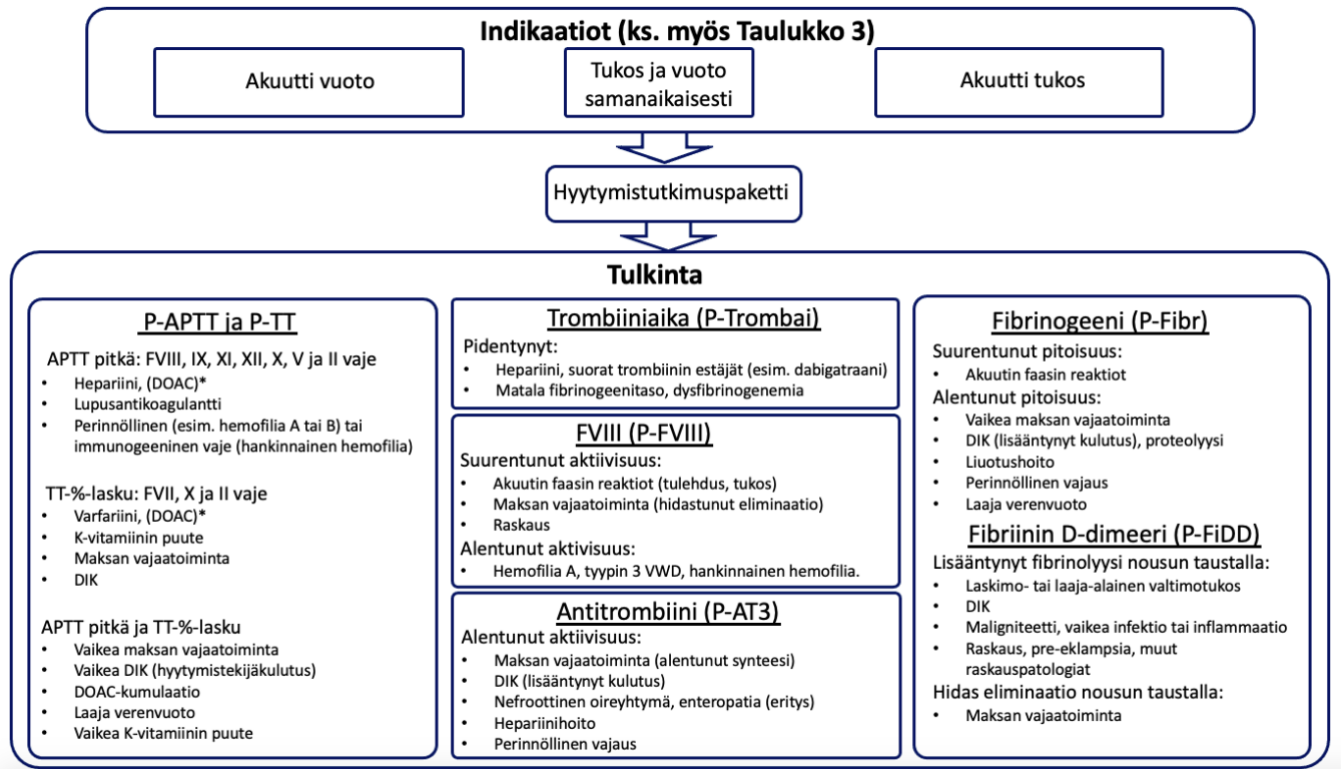
Kuva 1. Veren hyytymisen yksinkertaistettuja mekanismeja ja hyytymishäiriöiden etiologiaa.

Tutkimus	Indikaatiot	Esimerkkejä kliinisestä merkityksestä
Tromboplastiiniaika (P-TT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyytymishäiriöiden seulonta ja hoitovasteiden seuranta (Yhdistettynä APTT-tutkimukseen);</li> <li>K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden synteessin diagnostiikka (FII, FVII, FX );</li> <li>K-vitamiinin puutteen seulonta;</li> <li>DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suonensisäisesti annettuun K-vitamiiniin reagoimaton TT:n lasku viittaa maksan synteasihäiriöön ja vaatii jatkoselvittelyjä;</li> <li>K-vitamiinin puutteen syy (vähentynyt saanti, imeytymishäiriö) selvitetään vertaamalla TT-vastetta suonensisäisesti ja peroraalisesti annettuun K-vitamiiniin.</li> <li>FVII-vajaus mahdollinen</li> </ul>
Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyytymishäiriöiden seulonta ja hoitovasteiden seuranta (yhdistettynä TT-tutkimukseen);</li> <li>Antikoagulaatiohoidon aloitus ja seuranta (erityisesti fraktioimaton hepariini i.v.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatkuvan hepariini-infusion yhteydessä hoitovastetta seurataan tähdäten APTT:n 1.5-2.0-kertaiseen pitenemiseen lähtötasoon verrattuna. AntiFXa-aktiivisuus ja trombiiniaika antavat tukea;</li> <li>Pidentyneen APTT:n syy täytyy aina selvittää: tutki tarvittaessa myös lupusantikoagulantti ja P-FXII.</li> </ul>
Trombiiniaika (P-Trombai)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dysfibrinogenemian diagnostiikka;</li> <li>Hoito-omnityvyyden osoitus dabigatranihoidon yhteydessä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pidentynyt trombiiniaika: tutki Fibr;</li> <li>Normaali tai lievästi pidentynyt trombiiniaika sulkee pois merkittävän trombiinestovaikutuksen.</li> </ul>
Antitrombiini (P-AT3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perinnöllisen ja hankinnaisen tukostaipumuksen selvittely;</li> <li>Veren hyytymisen seuranta maksan vajaatoiminnassa, nefroottisessa oireyhtymässä ja DIK:ssä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antitrombiinin korvaushoidon tarpeen arviointi ja seuranta vaikeissa tukoksissa, leikkaushoitojen suunnittelussa ja synnytyksen/raskauden yhteydessä.</li> <li>Pitkä hepariinihoito saattaa alentaa AT-tasoa</li> </ul>
Fibrinogeeni (P-Fibr)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyytymishäiriön selvittely;</li> <li>Hypo/dysfibrinogenemian diagnostiikka;</li> <li>DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matala Fibr-pitoisuus voi johtua synteasihäiriöstä (esim. maksan vaikeassa vajaatoiminnassa) tai lisääntyneestä kulutuksesta (esim. DIK) tai hypo/dysfibrinogenemiasta;</li> <li>Fibr ja FiDD on syytä tarkastella yhdessä hyytymishäiriöitä selvitellessä.</li> <li>Koholla oleva fibrinogeeni lisää tukostaipumusta.</li> </ul>
Fibriinin hajoamistuote D-dimeeri (P-FiDD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laskimotukoksen poissulku;</li> <li>Tukoksen hoitovasteen ja uusiutumisen arviointi;</li> <li>DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen</li> </ul>	
FVIII (P-FVIII)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia A:n diagnostiikka;</li> <li>Tukostaipumuksen ja residiivitukoksen selvittely ja seuranta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akuutin vaiheen proteiinina FVIII nousee mm. infektiossa/inflammatiassa. Tukoksen riski 4-kertaistuu FVIII:n noustessa &gt;190 %. Jatkuvasti korkea FVIII-taso ennustaa tukoksen uusiutumista ja on käyttökelpoinen sen arvioinnissa.</li> <li>Hemofiliaa on epäiltävä, jos taso &lt; 50%.</li> </ul>

Taulukko 1. Hyytymistutkimuspaketin (esim. P-Hyyttek) osatekijät ja niiden käyttöindikaatiot. Osatutkimuksia voi arvioida yksinään, mutta niitä yhdistämällä saa kokonaiskuvan hyytymisstatuksesta. Verenvuoto- ja/tai tukostaipumuksen selvittely, erotusdiagnostiikka ja vaativan antikoagulaatiohoidon seuranta hyötyvät tutkimusten yhdistämisestä.



Kuva 2: Yksinkertaistettu kaavio hyytymiskaskadista ja veren hyytymisen seulontakokeiden (TT ja APTT) mittausskoheet.



Kuva 3. Hyytymistutkimuspaketin käyttöindikaatiot ja tulosten tulkinta kliinisessä työssä. Lyhenteet: DOAC = suora oraalinen antikoagulantti, DIK = disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia, TT = tromboplastiiniaika, APTT = aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika.

\* DOAC:ien pienet tai hoitopitoisuudetkaan eivät välttämättä vaikuta merkittävästi hyytymisen seulontatutkimuksiin (TT ja APTT).

Pisteet	0	1	2	3
Trombosyytit ( $10^9/l$ )	> 100	50 – 100	< 50	-
P-FiDD (mg/l)	< 0,5	0,5 – 1,0	1,0 – 2,0	> 2,0
TT (%)	> 60	$\geq 30$ ja < 60	$\leq 30$	-
Fibrinogeeni (g/l)	> 1,0	$\leq 1,0$	-	-

Taulukko 2. ISTH DIK pisteytys (DIC-score) disseminoituneen intravaskulaarisen koagulopatian (DIK) diagnosoimiseksi. DIK-diagnoosia pidetään varmana (herkkyys 93%, spesifisyys 98%) pistemäärän ylittäessä 5. Sepsiksen yhteydessä korkeat DIK-pisteet ennustavat suurta mortaliteettia.

<b>Esimerkkitilanteita, joissa hyytymistutkimuspakettien käyttö on aiheellista</b>
Laaja tukos tai useita tukoksia (esim sekä valtimoissa että laskimoissa), erityisesti idiopaattisena
Verenvuoto ja tukos samanaikaisesti
Akuutti spontaani verenvuototaipumus
Perussairaus, johon liittyy hyytymishäiriö (maksasairaus, syöpä, CKD, diabetes) ja syntyy akuutti tilanne (tukos/verenvuoto)
TMA (tromboottinen mikroangiopatia), eli trombosytopenia + tromboosi tai akuutti elinvaurio
Jos potilas siirtyy leikkaussaliin akuutin laajan vuodon pysäyttämiseen ja korjaukseen.
Monielinvaurio (esim. trauman tai vaikean infektion yhteydessä)
Akuutti hyytymishäiriö potilaalla, jolla on verenvuodon (esim. varfariini tai apiksabaani käytössä) tai tukoksen vakavat riskitekijät, tai potilas saa tukoksen antitromboottisesta hoidosta huolimatta.

Taulukko 3. Esimerkkitilanteita, joissa hyytymistutkimuspakettien käyttö on aiheellista.

\*CKD = krooninen munuaissairaus .

## Kirjallisuusviitteet

1. Falanga A, Russo L, Milesi V, ym. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83.
2. Iba T, Levy JH, Levi M, ym. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-9.
3. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med*. 2018;5(317).
4. Morotti A, Charidimou A, Phuah C-L, ym. Association Between Serum Calcium Level and Extent of Bleeding in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1285-90.
5. Wang X, Xiang Y, Zhang T, ym. Association between serum calcium and prognosis in patients with acute pulmonary embolism and the optimization of pulmonary embolism severity index. *Respir Res*. 2020;21(1):298.
6. Agah S, Bajaj SP. Role of magnesium in factor XIa catalyzed activation of factor IX: calcium binding to factor IX under physiologic magnesium. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1426-8.
7. Alshehri FSM, Whyte CS, Mutch NJ. Factor XIII-A: An Indispensable "Factor" in Haemostasis and Wound Healing. *Int J Mol*. 2021;22(6).
8. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271-82.
9. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753-62.
10. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(1):19-27.
11. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):549-57.
12. Ahonen J, Joutsu-Korhonen L, Lassila R. Tromboelastometria kliinisessä työssä. *Duodecim*. 2017;133(22):2125-2136.
13. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 4):S299-S308.
14. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, ym. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.
15. Brown W, Lunati M, Maceroli M, ym. Ability of thromboelastography to detect hypercoagulability: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Traum*. 2020;34(6):278-86.
16. Rasi V. Hyytymistutkimukset. *Duodecim*. 1997;113:1263-70.
17. Hood JL, Eby CS. Evaluation of a Prolonged Prothrombin Time. *Clin Chem*. 2008;54(4):765-8.
18. Barbosa ACN, Montalvão SAL, Barbosa KGN, ym. Prolonged APTT of unknown etiology: A systematic evaluation of causes and laboratory resource use in an outpatient hemostasis academic unit. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):749-57.
19. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, ym. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrin*. 2010;21(5): 459-463.
20. Fu G, Yan Y, Chen L, ym. Shortened activated partial thromboplastin time and increased superoxide dismutase levels are associated with type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(4):469-77.

21. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, ym. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med*. 2002;30(4):763-70.
22. Thachil J. Dispelling myths about coagulation abnormalities in internal medicine. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(3):239.
23. Szanto T, Laasila K. Tukostaipumuksen selvittely. *Duodecim*. 2018.
24. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *American J Clin Pathol*. 2016;146(6):670-80.
25. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 1980;44(01):028-33.
26. Taylor FB, Toh C-H, Hoots WK, ym. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327-30.
27. Stotts MJ, Davis JP, Shah NL. Coagulation testing and management in liver disease patients. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):169-76.