

Ilja Nevzorov, Timea Szanto, Tuukka Helin, Lotta Joutsu-Korhonen ja Riitta Lassila

Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset

Akuutti verenvuoto tai verisuonitukos vaativat klinikolta tietämystä veren hyytymisen periaatteista ja tutkimusmenetelmistä, niiden käyttöaiheista ja tulosten tulkinnasta. Hemostaasikokeiden valikoima on laaja ja monipuolinen, mutta käytännön työssä tarvitaan kohdennettuja tutkimuksia, joihin erikoissairaanhoidon klinikon on syytä perehtyä. Niihin kuuluvat hemostaasin seurantakokeet (tromboplastiiniaika, TT ja aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika, 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.

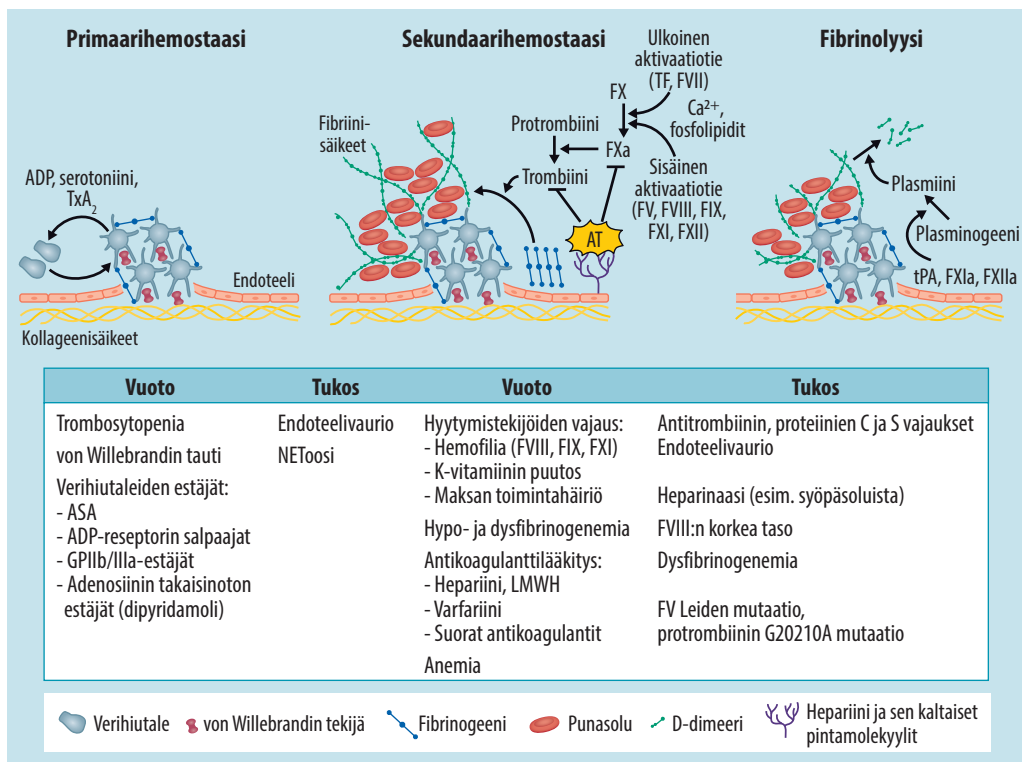
Hyytymishäiriöt, kuten verisuonitukos tai verenvuoto, voivat osoittautua potilaalle kohtalokkaiksi, joten usein ne tulee selvittää päivystyksellisesti. Hyytymishäiriöt liittyvät muun muassa raskauteen ja moniin sairauksiin, kuten syöpiin, maksa- tai munuaissairauksiin, diabetekseen, tulehdukseen ja infektioitauteihin, kuten COVID-19:ään (1,2). Katsauksemme aiheena on hyytymisen laboratoriotutkimusten käyttö erikoissairaanhoidon klinikon näkökulmasta. Keskitymme hemostaasin seurantakokeiden aiheisiin ja tulkintaan, sekä esittelemme hyytymistutkimuspaketin hyytymishäiriötä kuvaavana kokonaisvaltaisena työkaluna. Katsaus ei kata kroonisten tilojen trombofiliatutkimuksia eikä laajempia vuoto- taipumusselvittelyjä.

Veren hyytymisen yleiset periaatteet

Primaarihemostaasi. Hemostaasitutkimusten ydin on hyytymisjärjestelmän toimintaperiaatteiden ymmärtämisessä. Normaali hemostaasi perustuu verisolujen, plasman hyytymistekijöiden sekä verisuonten seinämärakenteiden ja vasoaktiivisuuden yhteisvaikutuksiin. Verisuonivaurion yhteydessä verihitaleet tarttuvat

endoteelin alta paljastuviin kollageenisäikeisiin von Willebrandin tekijän (VWF) välityksellä ja muuttavat muotonsa aktivaation seurauksena. Verihitaleista vapautuvien välittäjäaineiden, kuten tromboksaanin, serotoniinin ja ADP:n vaikutuksesta seuraa paikallinen vasokonstriktio. Verihitaleaktivaatio ja vasokonstriktio laukaisevat primaarihemostaasin, muodostavat trombosyyttitulpan ja käynnistävät hyytymiskaskadin aktivaatioketjun, fibriinin synnyn (sekundaarihemostaasin) ja sitä liuottavan fibrinolyysin (**KUVA 1**). Lisäksi verihitaleilla on tärkeä rooli haavan paranemisen käynnistyksessä (3).

Sekundaarihemostaasi eli hyytymiskaskadi jaetaan sisäiseen ja ulkoiseen aktivaatioreittiin, joiden tarkoituksena on hyytymistekijän X (factor X, FX) proteolyttinen aktivaatio ja hemostaasin yleisen aktivaatiotien laukaisu (**KUVA 2**). Sisäinen reitti perustuu hyytymistekijöiden FV, VIII, IX, X, XI ja XII aktivaatioon Ca^{2+} -ionien välityksellä anionipinnoilla eli solukalvojen fosfolipideillä (trombosyytit, punasolut, syöpäsolut) ja verihitaleiden tai bakteerien tuottamilla polyfosfaattipinnoilla tai koeputkessa reagenssipinnoilla. Ulkoinen aktivaatioreitti on kudostekijäproteiinin (tissue factor, TF) käynnistämä ja edellyttää toimiak-



KUVA 1. Veren hyytymisen yksinkertaistettuja mekanismeja ja hyytymishäiriöiden etiologiaa.

ADP = adenosinidifosfaatti, ASA = asetyylisalisyylihappo, GPIIb/IIIa = glykoproteiini IIb/IIIa, LMWH = pienimolekylinen heparini, NET = neutrophil extracellular traps, tPA = kudospäräinen plasminogeenin aktivaattori (tissue plasminogen activator), TF = kudostekijä (tissue factor), TxA₂ = tromboksaani A₂, AT = antitrombiini

seen Ca²⁺-ionien lisäksi K-vitamiinivälitteisesti karboksyloituja hyytymistekijöitä (FII, VII, X). Kalsiumin homeostaasi on merkittävä, sillä hypokalsemia johtaa vuotohäiriöihin ja hyperkalsemia tukostaipumukseen (4,5). 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 ja estää trombositien toimintaa ja kontaktiaktivaatiota ja altistaa potilasta verenvuodolle, joten kationien tasapaino palautetaan infuusioilla.

Hyytymiskaskadin tuloksena seriiniproteaasi trombiini aktivoituu ja johtaa fibrinogeeniproteiinin pilkkoutumiseen ja fibriniin syntyyn. Fibriniirakenteet muodostavat säikeitä, joiden välillä trombiinin aktivoima FXIII tekee ristisidoksia vahvistaen trombosititiluppaa (7). Fibrinogeenin määrä ja laatu ovat olennaisia

hemostaasin saavuttamisessa ja toisaalta liiallisessa hyytymisessä.

Luonnollinen antikoagulanttijärjestelmä jarruttaa hyytymistä. Trombiinia estävä antikoagulanttijärjestelmä säätelee fibrinisäikeiden muodostusta. Endoteelisolujen pinnan glykokalyksin hepariinin kaltaiset proteoglykaanit suojaavat verisuonia hyytymisen käynnistymiseltä. Elimistön tärkein trombiinin estäjä on antitrombiini, mutta myös proteiinit 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 fibriniin muodostuksen lisäksi se aktivoi edellä mainittua luonnollista antikoagulanttia proteiini C:tä osana palauttejärjestelmää. Fibriniin muodostuttua fibrinolyyttinen entsyymi plasmiini aktivaattoreineen (tPA, uPA, kallikreini, FXII) ja estäjiineen

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

Tutkimus	Indikaatiot	Esimerkkejä kliinisestä merkityksestä
Tromboplastiiniaika (P-TT)	Hyytymishäiriöiden seulonta ja hoitovasteiden seuranta (+ APTT) K-vitamiiniriippuvaisten tekijöiden FII, FVII, FX diagnostiikka K-vitamiinipuutteen seulonta DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen	TT:n pieneneminen, ei vastetta suonensisäisesti annettuun K-vitamiiniin: maksan synteesihäiriö, jatkoselvittelyt tarpeen K-vitamiinin puutteen syy (vähentynyt saanti, imeytymishäiriö) selvitetään vertaamalla TT-vastetta suonensisäisesti ja suun kautta annettuun K-vitamiiniin FVII-vajaus mahdollinen
Aktivoitu partiaali-nen tromboplastiiniaika (P-APTT)	Hyytymishäiriöiden seulonta ja hoitovasteiden seuranta (+ TT) Antikoagulaatiohoidon aloitus ja seuranta (erityisesti fraktoimaton hepariini suonensisäisesti)	Hepariini-infusion yhteydessä pyritään 1,5–2,0-kertaiseen pitenemiseen lähtötasosta AntiFXa ja trombiiniaika antavat tukea Pidentyneen APTT:n syy selvittettävä: tarvittaessa myös lupusantikoagulantti, P-FXII ja P-FIX
Trombiiniaika (P-Trombai)	Dysfibrinogenemia Hoitomyöntyvyyden osoitus dabigatranin hoidon yhteydessä	Pidentynyt trombiiniaika: tutki fibrinogeeni Jos normaali tai lievästi pidentynyt merkittävä trombiiniestovaikutus suljettu pois
Antitrombiini (P-AT3)	Perinnöllisen ja hankinnaisen tukostaipumuksen selvittely Veren hyytymisen seuranta maksan vajaatoiminnassa, nefroottisessa oireyhtymässä ja DIK:ssä	Antitrombiinin korvaushoidon tarpeen arviointi ja seuranta vaikeissa tukoksissa, leikkaushoitojen suunnittelussa ja synnytyksen/raskauden yhteydessä Pitkä hepariinihoito saattaa pienentää AT-pitoisuutta
Fibrinogeeni (P-Fibr)	Hyytymishäiriön selvittely Hypo/dysfibrinogemian diagnostiikka DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen	Pieni fibrinogeenipitoisuus voi johtua synteesihäiriöstä (maksan vaikea vajaatoiminta) tai lisääntyneestä kulu- tuksesta (DIK) tai hypo/dysfibrinogemian Molempia on syytä tarkastella yhdessä hyytymishäiriötä selvitettäessä
Fibriinin hajoamis-tuote D-dimeeri (P-FiDD)	Laskimotukoksen poissulku Tukoksen hoitovasteen ja uusiutumisriskin arviointi DIK:n diagnostiikka ja ennusteen määrittäminen	Suurentunut fibrinogeeni lisää tukostaipumusta
FVIII (P-FVIII)	Hemofilia A Tukostaipumuksen ja uusiutuneen tukoksen selvittely ja seuranta	Suurenee mm. infektiossa/tulehduksessa (akuutin vaiheen proteiini) Tukoksen riski 4 x, kun FVIII >190 % Jatkuvasti suuri pitoisuus ennustaa tukoksen uusiutumista ja soveltuu tukoksen arviointiin Hemofiliaa epäiltävä, jos taso < 50 %

DIK = disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

valtainen tulkinta ja suhteuttaminen munuaisten ja maksan toimintaan sekä hemodynamiikkaan (vakavassa verenvuodossa tai laajassa keuhkoemboliassa) ja elektrolyytteihin (Ca^{2+} ja Mg^{2+}) ovat keskeisiä.

Kokoveren hyytymistä seuloviin viskoelastiin menetelmiin kuuluvat tromboelastografia (TEG) ja tromboelastometria (TEM), joista jälkimmäisen käyttö on vakiintuneempaa Suomessa (12). TEM mahdollistaa verenvuodon nopean ja tavoiteohjatun korvaushoidon traumojen akuuttihoitossa, sydän- ja maksakirur-

giassa 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 tehohoitoпотilailla ja vaikeissa traumaissa vaikuttavat lupaavilta (14,15).

Hyytymisjärjestelmän seulontatutkimukset. Seulontatestit (TT, APTT) mittaavat hyytymiskaskadin osatapahtumia ja ympäri-

vuorokautisen saatavuutensa vuoksi soveltuvat ohjaamaan hoitoa ja seurantaan akuuteissa hyytymishäiriöissä (**TAULUKKO 1**).

Suomessa käytetään tromboplastiiniajan mittausta Owrenin mukaan (TT), joka eroaa monissa maissa käytettävästä protrombiiniajasta (PT). TT-tutkimuksessa sitraattiplasmaan lisätään puutosplasmaa (puuttuvat FII, VII ja X), kudostekijää, fosfolipidiseosta sekä kalsiumia sisältävää tromboplastiiniireagenssia 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 normaali-tasoon suhteutettua tapaa ilmaista tulos (prosenttiyksikköinä). Testi kuvastaa ulkoisen ja yleisen aktivaatioreitin toimintaa ja tarkemmin K-vitamiiniriippuvaisten 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, mikä mahdollistaa sisäiseen ja yleiseen aktivaatioreittin kuuluvien FII, V, VIII, IX, X, XI ja XII yhteisvaikutuksen (**KUVA 2**). Kumpikaan seulontatesti, TT tai APTT, ei mittaa FXIII-aktiivisuutta.

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.

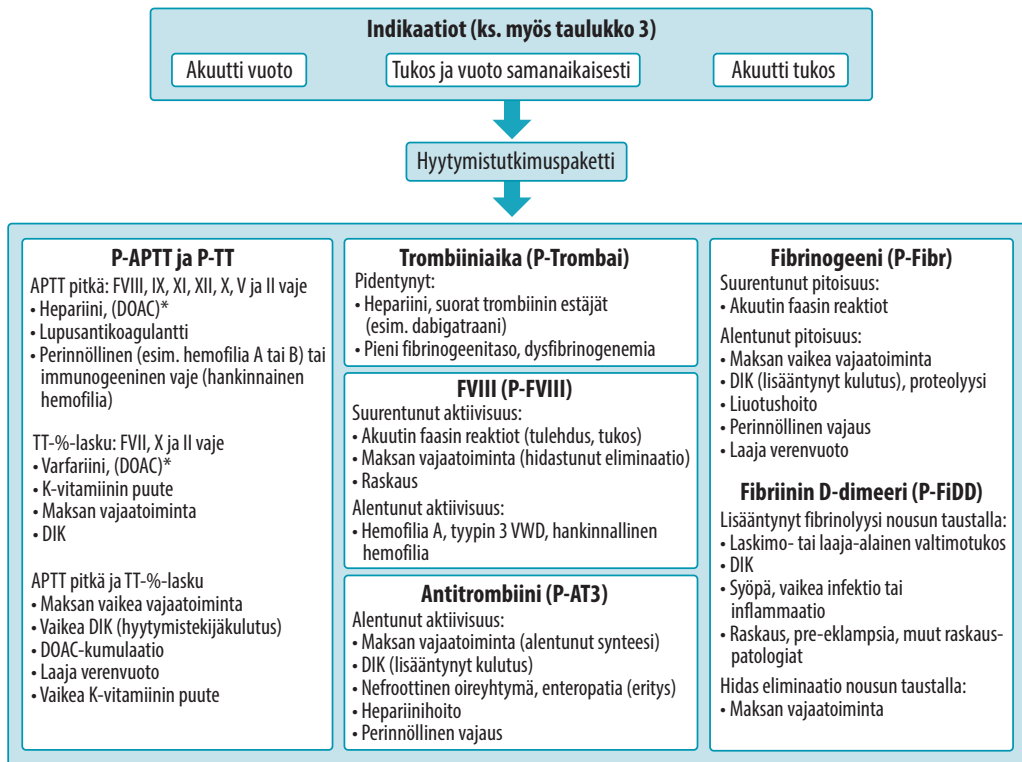
Poikkeava tulos TT-tutkimuksessa johtuu varfariinin käytöstä, maksasairaudesta tai K-vitamiinin puutostilasta, mikä liittyy muun muassa aliravitsemukseen, laajaan suoliresektioon, suoliston imeytymishäiriöön, mikrobiäläkkeiden käyttöön tai parenteraaliseen ravitsemukseen (17). TT reagoi nopeasti maksan toimintahäiriöön, mikä johtuu FVII:n lyhyestä puoliintumisajasta. APTT on kuitenkin yleensä normaali, ellei maksan vajaatoiminta ole hyvin

Ydinasiat

- ▶ Hyytymishäiriöiden diagnostiikka, hoito ja -vasteiden seuranta edellyttävät veren hyytymisen peruseräiteiden hallintaa.
- ▶ APTT ja TT ovat epätarkoituksenmukaisia potilaiden rutiinimaisessa seulonnassa, mutta niitä tarvitaan kohdennetusti, jos hyytymishäiriö on todennäköinen.
- ▶ Akuutin vuodon tai tukoksen diagnostiikka, hoito ja seuranta vaativat laajempia hyytymistutkimuksia yhdessä kliinisen taudinkuvan kanssa.

vaikaa. Myös synnynnäinen FVII-vajaus voi alentaa TT-tasoa (18).

APTT:n pidentymisen syy pitää aina selvittää. Lyhentynyt APTT selittyy useimmiten preanalyttisillä tekijöillä mutta voi heijastaa myös hyperkoagulaatiota esimerkiksi diabeteksessa, maksasairaudessa ja syövässä (19,20). Pidentynyt APTT akuutisti vuotavalla potilaalla johtuu ensisijaisesti hepariini- tai antikoagulaatiohoidosta, joten vuodon etiologian selvittelyssä lääkeanamneesin tärkeyttä ei voi korostaa liikaa. Pidentynyt APTT voidaan todeta myös tukoksen yhteydessä. Taustalla on tuolloin hankinnaista trombofiliaa aiheuttava lupusantikoagulantti, joka havaitaan jopa puolella tehohoitopotilaista sepsiksen tai katekoliamiinihoidon 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 hemofiassa, johon myös liittyy pidentynyt APTT, FVIII-aktiivisuuden heikkeneminen johtuu autovasta-aineen esto-vaikutuksesta. Diagnoosin viivästyminen on tyypillistä huolimatta vaikeista ihonalaisista ja muista verenvuodoista. Pidentynyt APTT voi liittyä myös VWF:n vaikeaan puutokseen (tyypin 3 VWD). Normaalisti VWF suoja FVIII:a entsymaattiselta hajoamiselta, joten VWD:ssä voidaan todeta heikentynyt FVIII-aktiivisuus ja pidentynyt APTT. Perinnöllinen FXII-vaje on huomioitava pidentyneen APTT:n perusselvittelyssä (yleensä yli 180 s), vaikkei tila aiheuta kliinistä vuototautia.



KUVA 3. Hyytymistutkimuspaketin käyttöaiheet ja tulosten tulkinta kliinisessä työssä. Lyhenteet: DOAC = suora oraalinen antikoagulantti, DIK = disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia, TT = tromboplastiiniaika, APTT = aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika. VWD = von Willebrandin tauti

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

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

Seulontatestejä tulkittaessa kannattaa muistaa, että synnynnäiset hyytymistekijöiden vajaukset ovat harvinaisia (alle 10 %) syitä APTT:n tai TT:n poikkeavuuksille (18). Poikkeava tulos ei välttämättä tarkoita lisääntynyttä vuotoriskiä, varsinkaan oireettomalla henkilöllä. Edellä mainitut lupusantikoagulantti, FXII:n, harvinaiset prekallikreiinin ja suuren molekyylipainon kininogeenin (HMWK) vajeet pidentävät APTT:tä lisäämättä vuotoriskiä (22). Esitietoihin perustumattomat rutiinimai-

set seulontatestit eivät ole tarpeen. Kuitenkin ennen suuria leikkauksia ja erityisesti ennakoitaessa hemostaasin haasteita, seulontatestitulokset tarvitaan.

Hyytymisjärjestelmän erikoistutkimukset ja niiden kliininen käyttö. Vaikeiden hyytymishäiriöiden selvittelyssä, hoidossa ja seurannassa pelkät seulontatutkimukset ovat riittämättömiä ja tarvitaan lisäksi muita hyytymistutkimuksia. Esimerkiksi HUSLABin Hyyt-tek-paketti (8665 P -Hyyttek, Hyytymistutkimus, suppea, plasmasta) sisältää yleistyneissä hyytymishäiriöissä keskeisimmät määrittymiset, jotka mahdollistavat hyytymisen kokonaisvaltaisen, dynaamisen arvioinnin ja hyytymishäiriön hoidon ja sen vasteiden seurannan (**KUVA 3, TAULUKKO 1**).

Hyytymistutkimuspakettien käyttö on mielekästä akuutin vuodon tai tukoksen selvityksessä, hoidossa ja seurannassa potilaalla, joka

sairastaa vakavaa kroonista systeemisairautta (maksasairaus, munuaisten krooninen vaja-toiminta, diabetes, syöpä, tulehdus). Paketti on tarpeen poikkeuksellisen laajan tai antikoagulaatiosta huolimatta syntyneen tukoksen diagnostiikassa potilaan hyytymisstatuksen ja antikoagulaatiohoidon tarpeen selvittämiseksi. Paketti mahdollistaa tavoiteohjatun korvaus-hoidon pysäytettäessä akuuttia laajaa vuotoa. Infektion tai trauman aiheuttaman monielin-vaurion taustalla on usein hyytymishäiriö, joka voi ilmaantua vuotona, tukoksena tai niiden välimuotona (esimerkiksi yhtäaikaisten tukos ja vuoto DIK:ssä). **TAULUKOSSA 2** on esimerkkejä tilanteista, joissa hyytymistutkimuspakettien käyttö on suositeltavaa.

Akuutin vuodon tavallisena syynä on hyvä muistaa antikoagulaatiohoidot: K-vitamiinin estäjät (varfariini), trombiinin (dabigatraani) tai FXa:n (rivaroksabaani, apiksabaani, edok-sabaani) suorat estäjät (DOAC) ja antitrombiinin aktivaattorit (fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit, fondaparinuuk-si). Antikoagulanttien vaikutukset hyytymisen osatutkimuksiin on esitetty **KUVASSA 3**. Erityis-tilanteissa lääkityksen vaikutuksen mittaami-nen vaatii omia testejään. Esimerkkeinä ovat pienipainoisen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan hepariiniannos tromboly-yshoidon, dialyysin ja plasmavaihtojen yhtey-dessä, verenvuodon ja verisuonitukosten yhdis-telmissä, vakavissa verenvuodoissa ja hätäleik-kauksissa, kun tarvitaan antikoagulaatiohoidon kumoamista.

Akuuteissa verisuonitukoksissa hyytymistutkimuspaketti antaa kuvan potilaan hyytymis-statuksesta ja ohjaa antikoagulaatiohoitoa ja seurantaa. Esimerkiksi suurentunut FVIII-aktiivisuus (yli 190 %) ennustaa tukostaipumusta ja tukoksen uusiutumista, samoin pienentynyt antitrombiinipitoisuus. Tutkimuspaketti ei kui-tenkaan aina sovi tukostaipumuksen etiologi-seen selvittelyyn. Jos tukos syntyy spontaanisti ilman altisteita ja potilas on nuori, hyytymis-tutkimuspaketista on hyötyä alkuvaiheessa, jol-loin klinikko tarvitsee alustavaa tietoa potilaan hyytymisstatuksesta suunnitellakseen antikoagulaatiohoitoa. Tällaisten tukosten etiologian selvittämiseksi tarvitaan kuitenkin laajempia

TAULUKKO 2. Esimerkkitalanteita, joissa hyytymistutkimuspakettien käyttö on aiheellista.

- Laaja tukos/useita tukoksia (esim. sekä valtimoissa että laskimoissa), erityisesti idiopaattisena
- Verenvuoto ja tukos samanaikaisesti
- Akuutti spontaani verenvuototaipumus
- Perussairaus, johon liittyy hyytymishäiriö (maksasai-raus, syöpä, krooninen munuaissairaus, diabetes) ja syntyy akuutti tilanne (tukos/verenvuoto)
- Tromboottinen mikroangiopatia eli trombositopenia + tromboosi tai akuutti elinvario
- Potilaan siirtyessä leikkauksellaan akuutin laajan vuo-don hoitamiseksi
- Monielinvario (esim. trauman tai vaikean infektion yhteydessä)
- Akuutti hyytymishäiriö potilaalla, jolla on verenvuo-don (esim. varfariini tai suora oraallinen antikoagu-lantti käytössä) tai tukoksen vakavat riskitekijät tai potilas saa tukoksen antitromboottisesta hoidosta huolimatta

trombofiliaselvittelyjä (23). Yleisimmät tukos-mekanismit on esitetty **KUVASSA 1**.

Esimerkkejä hyytymistutkimuspaketin käytöstä. DIK:n patofysiologian taustalla on laajan endoteelisolujen glykokalyksivaurion käynnistämä trombien muodostus, joiden tu-loksena on verihitaleiden kulutuksesta hyy-tymään johtuva trombositopenia, hyytymis-tekijöiden kulutus ja fibrinolyysin kiihtyminen (24). Vaikeaa DIK:ta leimaa TT-osuuden pie-nenemisenä ja APTT:n pitenemisenä ilmenevä hyytymistekijätasojen pienentyminen. DIK:n alussa APTT voi lyhentyäkin FVIII:n suuren-tuneiden pitoisuuksien tai NEToosin myötä. Fibrinogeeni ja FVIII toimivat akuutin vaiheen proteiineina, ja FVIII vapautuu vaurioituneesta endoteelistä (25). Varsinkin AT:n tason lasku osoittaa DIK:ssa trombiinin nopean ja voi-makkaan muodostuksen ja siten hyytymisteki-jöiden yleisen kulutuksen. Samalla D-dimeeri suurenee usein merkinä kontrolloimattomasta fibrinolyysistä. Fibrinogeeni, FiDD ja TT kuu-luvat ISTH:n (International Society of Throm-bosis and Hemostasis) kehittämään pisteytyk-seen, joka auttaa DIK:n diagnostiikassa, poti-laan ennusteen määrittämisessä ja seurannassa (**TAULUKKO 3**) (26).

Maksan toimintahäiriön yhteydessä yleen-sä ensin todetaan TT-osuuden pienentyminen

TAULUKKO 3. ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) DIK-pisteytys (DIC score) disseminoituneen intravaskulaarisen koagulopatian (DIK) diagnosoimiseksi. Diagnoosia pidetään varmana (herkkyys 93 %, tarkkuus 98 %) pistemäärän ylittäessä 5. Sepsiksen yhteydessä suuret DIK-pisteet ennustavat suurta kuolleisuutta.

Pisteet	0	1	2	3
Trombosyyttimäärä (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	≥ 30 ja < 60	≤ 30	–
Fibrinogeenipitoisuus (g/l)	> 1,0	≤ 1,0	–	–

P-FiDD = plasman D-dimeeripitoisuus, TT = tromboplastiiniaika

FVII:n lyhyen puoliintumisajan vuoksi. Myös AT:n pitoisuus pienenee, mutta FVIII-pitoisuus puolestaan suurenee 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 vajaatoiminnasta. Maksasairauteen liittyvän koagulopatian monimutkaisen etiologian vuoksi potilaan vuotoriskiä ei ole helppo ennustaa seulontatestien perusteella (27), mutta trombosytopenia (alle 60 x 10⁹/l) viittaa siihen varmimmin, etenkin anemian rin-

nalla. FV:n, FIX:n ja magnesiumin pitoisuudet 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 – ja uhata potilaan elintoimintoja ja henkeä. Täten hyytymisjärjestelmän kliininen ja laboratoriooperusteinen kokonaisarviointi on keskeistä useiden vakavien tautitilojen hoidon suunnittelussa. ■

ILJA NEVZOROV, LK, PhD

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

TIMEA SZANTO, LT, kliinisen kemian erikoislääkäri, sisätauteihin erikoistuva lääkäri

Hyytymishäiriöyksikkö, HUS Syöpäkeskus

TUUKKA HELIN, LT, kliinisen kemian erikoislääkäri

HUS Diagnostiikkakeskus, Kliininen kemia

LOTTA JOUTSI-KORHONEN, LT, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, ylilääkäri

HUS Diagnostiikkakeskus, Kliininen kemia

RIITTA LASSILA, LKT, dosentti, hyytymissairauksien professori, sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

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

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Ilja Nevzorov: Ei sidonnaisuuksia

Timea Szanto: Apuraha (CSL Behring), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sobi, Sanquin, Roche, CSL Behring, NovoNordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi, CSL Behring, Sanquin, Octapharm)

Tuukka Helin: Ei sidonnaisuuksia

Lotta Joutsen-Korhonen: Ei sidonnaisuuksia

Riitta Lassila: Apuraha (SOBI), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche, Novo Nordisk, Bayer, Boehringer Ingelheim, Alexion, CSL Behring, SOBI), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, CSL Behring), luottamustoimet (Veritautien tutkimussäätiö, Thrombosis Research -lehti, Haemophilia-lehti)

KIRJALLISUUTTA

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;18:2103–9.
3. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The platelet response to tissue injury. *Front Med* 2018;5:317.
4. Morotti A, Charidimou A, Phuap CL, ym. Association between serum calcium level and extent of bleeding in patients with intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 2016;73:1285–90.
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;21:298.
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;7:1426–8.
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;17:271–82.
9. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood* 2016;128:753–62.
10. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol* 2019;16:19–27.
11. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:549–57.
12. Ahonen J, Joutsen-Korhonen L, Lassila R. Tromboelastometria kliinissä työssä. *Duodecim* 2017;133:2125–36.
13. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis* 2017;9:S299–308.
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;18:1738–42.
15. Brown W, Lunati M, Maceroli M, ym. Ability of thromboelastography to detect hypercoagulability: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Traum* 2020;34:278–86.
16. Rasi V. Hyttymistutkimukset. *Duodecim* 1997;113:1263–70.
17. Hood JL, Eby CS. Evaluation of a prolonged prothrombin time. *Clin Chem* 2008;54:765–8.
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;3:749–57.
19. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, ym. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrin* 2010;21:459–63.
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;48:469–77.
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;30:763–70.
22. Thachil J. Dispelling myths about coagulation abnormalities in internal medicine. *Clin Med (Lond)* 2014;14:239.
23. Szanto T, Laasila K. Tukostaipumuksen selvittely. *Duodecim* 2018;13:1609–16.
24. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *American J Clin Pathol* 2016;146:670–80.
25. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1980;44:28–33.
26. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, ym. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–30.
27. Stotts MJ, Davis JP, Shah NL. Coagulation testing and management in liver disease patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2020;36:169–76.