

Jouni Ahonen, Lotta Joutsu-Korhonen ja Riitta Lassila

Tromboelastometria kliinisessä työssä

Akuutin hyytymishäiriön arvioinnissa ja verenvuodon korvaushoidossa käytetään tavanomaisesti laboratoriossa tehtäviä verenkuv- ja hyytymistutkimuksia. Verisolujen määrän kertova verenkuv valmistuu nopeasti, mutta hyytymistutkimukset kestävät pitempään. Plasmatutkimukset eivät kuvasta tulpan muodostumista tai laatua eivätkä mahdollista fibrinolyysiä. Myös trombosyyttien ja punasolujen osuus jää huomiotta, joten hoidon tavoitteita ja onnistumista on vaikea arvioida. Viime vuosina kokoveren viskoelastiset menetelmät kuten tromboelastometria ovat yleistyneet verenvuotoon liittyvän akuutin hyytymishäiriön arvioinnissa ja verituuotteiden käytön ohjauksessa. Muissa kliinisissä tilanteissa menetelmien käyttö on vielä vakiintumatonta.

Tromboelastografia ja tromboelastometria tutkivat viskoelastisten voimien muutoksia veren hyytyessä (1). Niiden etuja ovat tulosten nopea valmistuminen ja kvantitatiivisen analyysin lisäksi visuaalinen arvio. Hyytymisvasteen aikaansaamiseksi laitteiden reagensseissa käytetään erittäin suuria aktivaattoripitoisuuksia, jolloin osa hyytymishäiriöistä jää piiloon. Käytössä ovat tromboelastografia ja tromboelastometria, joista jälkimmäistä käytetään yleisemmin Suomessa. Tromboelastometria voidaan tehdä vierilaitteella esimerkiksi leikkausosastolla tai päivystyspoliklinikassa, mutta keskitetty laboratoriotointa parantaa tulosten luotettavuutta (näytteen ja reagenssien käsittely, laitteen käyttö ja huolto). Toisaalta vastausten nopea käytettävyys edellyttää näytteen viiveetöntä kuljetusta ja laboratorion valmiutta käynnistää määrittys ripeästi. Reaaliaikainen hyytymiskuvaaja voidaan lähettää sovitulle monitorille potilasta hoitavan lääkärin katsottavaksi mahdollisen hyytymishäiriön arvioimiseksi, hoidon toteuttamiseksi ja toisaalta hoitovasteen arvioimiseksi.

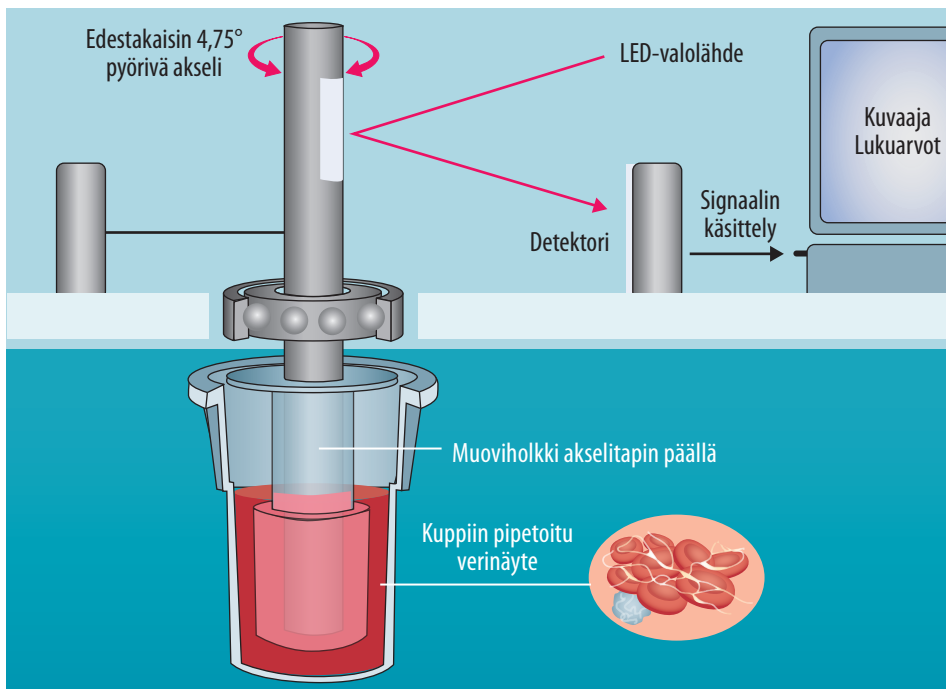
Menetelmän ominaisuudet ja rajoitteet on tunnettava tuloksia tulkittaessa. Fibrinogeenin puute, hyperfibrinolyysi ja hyperkoagulaatioti-

la ovat useimmiten diagnosoitavissa. Myös fibrinogeenivajaus ja trombosytopenian vaikutus ovat yleensä eroteltavissa toisistaan. Valitettavasti menetelmä tunnistaa huonosti primaarihemostaasin häiriöt, tunnetuimmat vuototaudit (von Willebrandin tauti, A- ja B-hemofiliat) ja hyytymistä estävien lääkkeiden vaikutukset. Menetelmä ei kykene analysoimaan verenvirtauksen ja virtauksen pyörteisyyden (hemo-reologia) vaikutusta hyytymistapahtumaan eikä interaktiota verisuonen seinämän rakenneosiin.

Toimintaperiaate

Verinäyte otetaan natriumsitraattiputkeen. Sitraatti voi vaikuttaa trombosyyttien glykoproteiinireseptoreiden (GPIIb/IIIa) toimintaan. Sitä tulosten luotettavuuden vuoksi on tärkeää, että sitraattiputkeen on otettu vakiomäärä verta (huolellinen näytteenottotekniikka).

Tromboelastometrian toimintaperiaate on esitetty **KUVASSA 1**. Aktivoituneet trombosyytit tarttuvat GPIIb/IIIa-reseptoreiden avulla fibrinogeeniin ja sitä muodostuvaan fibriniin muuttaen veren viskoelastisia ominaisuuksia. Jännitevoimat sekä kitka tapin ja kupin välillä lisääntyvät ja jarruttavat liikettä. Hyytymän ir-



KUVA 1. ROTEM® delta -laitteessa sitraattiputkeen otetusta kokoverinäytteestä pipetoidaan 300 µl reagenssipulloon, joka sisältää sitraatin neutraloivaa kalsiumkloridia ja hyytymisen käynnistävää aktivaattoria, ja sieltä näytekuppiin. Pidikkeeseen kiinnitetty näytekuppi nostetaan paikalleen ja muoviosalla päällystetty tappi alkaa pyöriä kuuden sekunnin välein edestakaisin kupin sisällä (tappin ja kupin väliin jää 1 mm:n rako). Verinäytteen hyytyminen alkaa jarruttaa tappin liikettä, mikä rekisteröidään optisesti. Signaalin käsittelyn jälkeen laite piirtää tapahtumasta kuvaajan ja määrittää hyytymistä kuvaavia lukuarvoja.

taantuminen muovipinnoista (tulpan retraktio) tai fibrinolyysi heikentävät näitä jännitevoimia. Muutos rekisteröidään tromboelastometriassa optisesti, ja signaalin käsittelyn jälkeen laite piirtää kuvaajan ja määrittää hyytymistä kuvaavia lukuarvoja (KUVA 1) (1,2).

Laite tekee määriytykset 37°C:n lämpötilassa tavanomaisen hyytymisanalytiikan tavoin,

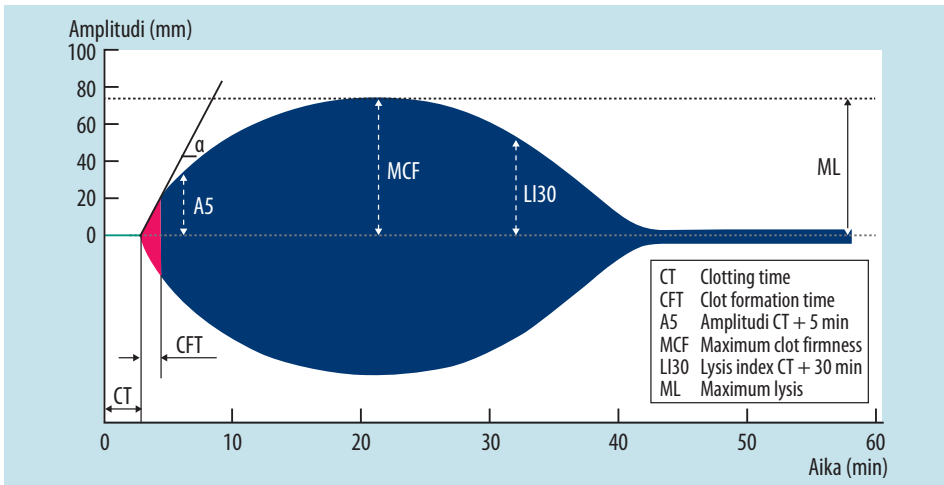
mikä ei aina vastaa kliinistä tilannetta. Merkittävien tekijä mitattujen muuttujien vaihteluun on erilaisten ja erivahvuisten aktivaattorien käyttö. Vaikka näytekupin ja tappin muovi on pinnoittamatonta, myös sillä saattaa olla vaikutusta hyytymistapahtumaan. Tromboelastometriassa ja tromboelastografissa on paljon yhtäläistä, mutta tulokset eivät edellä mainituista

TAULUKKO 1. Tromboelastometriatellit

Reagenssi	Aktivaattori	Lisätty myös	Mitä mittaa
EXTEM ¹	Kudostekijä		Kokoveren ulkoinen hyytymisreitti
INTEM ²	Ellagiinihappo		Kokoveren sisäinen hyytymisreitti
FIBTEM ¹	Kudostekijä	D-sytokalaasiini (estää trombosyyttien toimintaa)	Fibrinogeenin pitoisuus ja polymerisoituminen
APTEM ¹	Kudostekijä	Approtiniini (estää fibrinolyysiä)	Varmistaa muissa testeissä mahdollisesti havaitun muutoksen hyperfibrinolyysiksi
HEPTEM ²	Ellagiinihappo	Heparinaasi (pilkkoo hepariinia)	Varmistaa INTEM-testissä mahdollisesti havaitun CT-ajan pitenemisen hepariiniivaikutukseksi

¹EXTEM, FIBTEM ja APTEM aktivoidaan kuten TT-testi

²INTEM ja HEPTEM aktivoidaan kuten APTT-testi



KUVA 2. Tromboelastometriatesteissä rekisteröitävät muuttujat. Näiden merkitys hyyrymistapahtumaa arvioitaessa on kuvattu **TAULUKOSSA 2**.

syistä ole suoraan vertailukelpoisia (1). Tromboelastometria-analytiikkaan valmistaja tarjoaa viisi testivaihtoehtoa hyytymisen mittaamiseen (**TAULUKKO 1**).

Mitattavat muuttujat

Hyytymistapahtumasta piirtyvän kuvaajan lisäksi laite analysoi numeerisesti useita muuttujia (**TAULUKKO 2** ja **KUVA 2**). Niille on määritetty aikuisten viiteväliä (3), joskin tuore systemoitu katsaus osoittaa, että terveillä ihmisillä viskoelastisia menetelmiä on tutkittu hämmästyttävän vähän (4).

Toisin kuin tromboplastiiniaika (TT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) -testeihin, ikä ei vaikuta lasten tromboelas-

tometriamäärittäykseen lukuun ottamatta EX-TEM-testin Clotting time (CT)-muuttujaa (5). Löydös sopii havaintoon, että lapsilla ei ilmene erityistä hyytymis- tai vuototaipumusta huolimatta iän myötä tapahtuvista muutoksista hemostaattisten proteiinien pitoisuuksissa ja yleensä hyytymisen tasapaino on säilynyt (5).

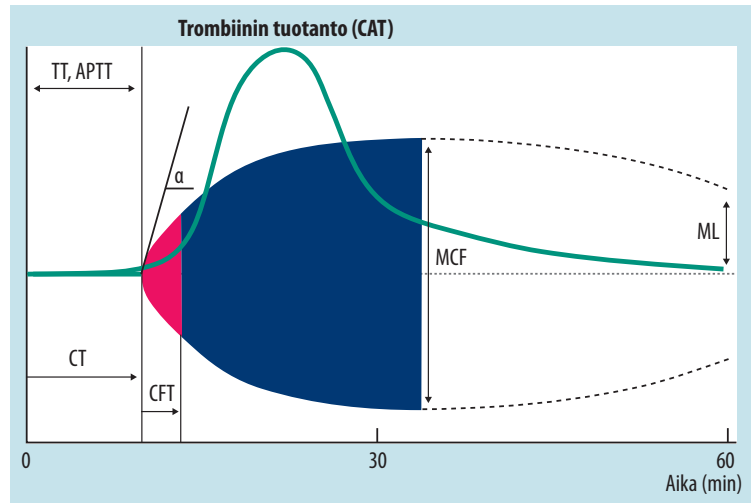
Terveiden henkilöiden lisäksi viitearvoja on käytettävissä esimerkiksi raskaana oleville (6). Tutkimusten sekä näytekohteisesta että näyttöiden välisestä toistettavuudesta (intra- ja inter-assay coefficient of variation) on melko vähän tutkimuksia. Toistettavuus riippuu testistä ja määritettävästä muuttujasta; vaihtelu on suurimmillaan CT-määrittäyksissä, mutta tavallisesti eri testeissä sekä aikuisilla että lapsilla alle 10 % (3,5,7).

TAULUKKO 2. Tromboelastometriamäärittysten muuttujat (vertaa **KUVA 2**).

Muuttuja	Mittaus	Merkitys
Clotting Time (CT)	Aika siihen, kun kuvaajan amplitudi saavuttaa 2 mm	Kuvaa trombiinin muodostuksen ja fibrinin polymerisaation käynnistymistä. Kuvastaa yleisesti hyytymistekijöiden osuutta.
Clot Formation Time (CFT)	Aika, jonka kuluessa amplitudi kasvaa 2 mm – 20 mm (kuvaajan väri muuttuu aniliinin punaisesta siniseksi)	Kuvaa fibrinin polymerisaatiota ja tulpan stabiloitumista. Riippuu trombiinin tuotannosta, fibrinogeenista ja trombosyyteistä.
α -kulma ¹	Kuvaajan tangentin (amplitudi 2 mm) ja X-akselin välinen kulma	Kuten CFT, mutta voidaan määrittää, vaikka amplitudi ei saavuttaisi arvoa 20 mm
Maximum Clot Firmness (MCF)	Kuvaajan amplitudin maksimiarvo (mm)	Kuvaa lopullisen tulpan laatua. Riippuu fibrinogeenista, trombosyyteistä ja FXIII:n osuudesta tulpan lujittumisessa.

¹ α -kulman määrittäminen jäämässä pois (uusien ROTEM-ohjekirja ei sitä enää mainitse)

KUVA 3. Menetelmien vertailua. Tyypillinen fluorogeenisesti määritetty (CAT= calibrated automated thrombogram) trombiinin muodostumista kuvaava käyrä (vihreä) suhteessa tromboelastometrikuvaajaan. Ohut pystyviiva kuvaa ajankohtaa tromboelastometriassa, joka vastaa TT- ja APTT-tutkimuksissa hyytymisen käynnistymistä ja ajanmittauksen pysähtymistä jättäen trombiinin muodostuksen suurelta osin huomiotta. Käytännössä TT- ja APTT-tutkimusten ja CT-määrityksen korrelaatio on huono.



Tromboelastometria ja perinteiset hyytymistutkimukset

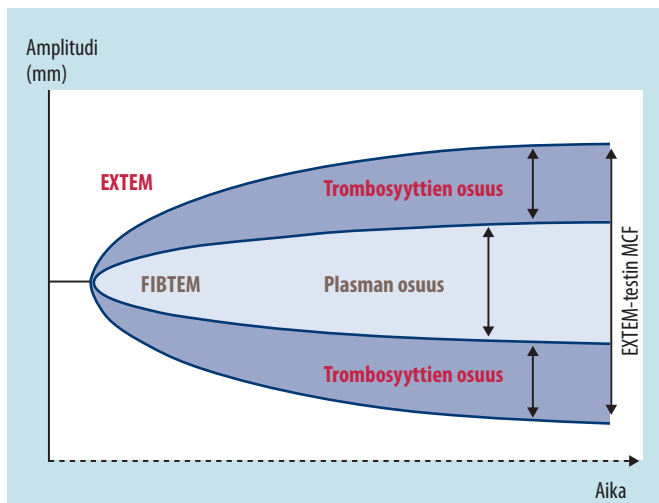
Kliinisessä työssä on oleellista ymmärtää, mitä eri testit kuvaavat. TT- ja APTT-tutkimuksissa mitataan yleensä foto-optisesti hyytymisen käynnistymistä (plasmanäyte samenee fibrinin muodostuksen käynnistyessä). TT- ja APTT-tutkimuksissa näytteet aktivoidaan kuten EXTEM- ja INTEM-testeissä, joten niiden voisi ajatella kuvaavan samoja ilmiöitä kuin tromboelastometriassa kokoverinäytteestä määritetty CT (**KUVA 3**). Sekä terveillä henkilöillä että traumapotilailla korrelaatio on kuitenkin huono, mitä osaltaan selittää käytettyjen aktivaattorien laatu ja määrä (4,8). Lisäksi TT ja APTT ovat plasmatutkimuksia, joissa näytteeseen lisätään fosfolipidejä in vitro korvaamaan aktivoituneiden trombosyyttien pintoja. Hyytymistekijöiden sitoutumispaikat näiden fosfolipidien ja trombosyyttien pinnalla eroavat toisistaan (9).

Vain pieni osa trombiinin muodostuksesta riittää aktivoimaan trombosyytit ja FXIII:n ja aikaansaamaan fibrinin muodostuksen. Valtaosa trombiinin muodostuksesta tapahtuu tromboelastometriatesteissä havaitun fibrinin polymerisaation jälkeen (**KUVA 3**), ja tämä ilmiö menetetään kuten tavanomaisissa hyytymistesteissäkin. Runsas trombiini aktivoi myös fibrinolyysin estäjän (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) ja siten lujempi,

paremmin fibrinolyysiä kestävä tulppa kuvaa epäsuorasti hyvää trombiinin tuotantoa.

Tromboelastometria ja primaarihemostaasi

Tromboelastometriassa tapahtuva hidas pyöröliike simuloi verenvirtausta suuressa laskimossa eikä aiheuta primaarihemostaasin kanalta merkittävää virtauksen pyörteisyyttä ja kitkaa vuorovaiikutuksessa suonenseinämän kanssa (virtauksen pyörteisyys vain 0,1/s kun se mikroverenkierrossa on tuhansia sekunnissa). Virtauksen pyörteisyyden puuttuessa von Willebrandin tekijä tarttuu huonosti suonenseinämään ja trombosyytteihin ja siten tromboelastometria ei mittaa primaarihemostaasin vaiheita. Kuvaaja onkin yleensä normaali vaikeassakin von Willebrandin taudissa, trombosyyttidefekteissä ja käytettäessä trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä (1,2,10). Reagensseissa kudostekijä tai ellagiinihappo aktivoi voimakkaasti hyytymistekijöitä ja trombosyyttejä. Aktivoituneiden trombosyyttien pinnalla muodostuvat hyytymistekijäkompleksit kiihdyttävät tehokkaasti trombiinin tuotantoa. Myös trombosyyttien GPIIb/IIIa-reseptorit aktivoituvat, ja trombosyytit tarttuvat fibrinisaäikeisiin vahvistaen viskoelastisia voimia, jolloin syntyy vahva, fibrinin ja trombosyyttien lisäksi myös punasoluja sisältävä hyytymä. Fibrinogeenin määrää ja polymerisoitumista mittaavassa



KUVA 4. Tromboelastometriassa lo-pullisen kuvaajan paksuus eli tulpan laatu riippuu tavallisesti fibrinogeenin pitoisuudesta ja polymerisoinnista sekä toisaalta trombosyyttien määrästä ja toiminnasta. FIBTEM-testissä trombosyyttien osuus tulpan rakenteessa jää pois sytokalasiini-D:n estäessä niitä tarttumasta fibriniäikeisiin.

FIBTEM-testissä sytokalasiini-D ei täysin estä trombosyyttien aktivoitumista, mutta se estää GPIIb/IIIa-reseptoreiden toimintaa: fibrinogeeni kyllä pilkkoutuu, ja fibrini polymerisoi, mutta trombosyyttien osuus tulpan rakenteellisena osana estyy (KUVA 4) (11).

Primaarihemostaasia voidaan tutkia trombosyyttitoimintalaitteella (PFA) tai käyttäen impedanssiaggregometriä. PFA-laitteessa virtaus aiheutetaan imemällä kokoverinäyte kapillaariin alipaineella (virtauksen pyörteisyys 5 000–6 000/s). Trombosyytit tarttuvat aktivaattorilla ja kollageenilla pinnoitetun membraanin seinämään, aktivoituvat ja kokkaroituaan tukkivat virtauksen. Impedanssiaggregometriä testeissä eri agonisteilla aktivoidut trombosyytit tarttuvat näytekupissa olevien elektrodien pintaan estäen elektrodien välistä sähkövirtausta.

Fibrinogeeni ja hyytymistekijä XIII

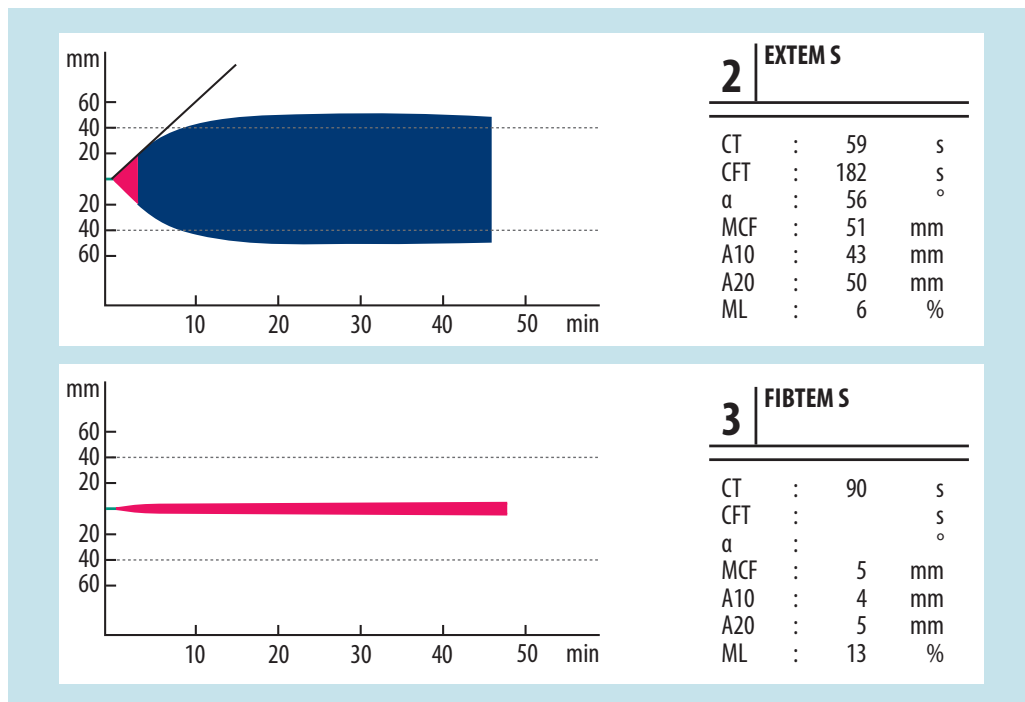
Plasman fibrinogeenipitoisuus määritetään tavanomaisesti käyttäen turbidometrillä niin sanottua Claussin metodia, jossa vahvasti laimennettu plasmanäyte aktivoidaan trombiinilla. FIBTEM-testi kuvaa sekä fibrinogeenin pitoisuutta että polymerisoinnista nopeasti: kuvaajan amplitudi korreloi jo 5–10 minuutin kuluessa hyvin plasman fibrinogeenipitoisuuden sekä traumapotilailla (12) että synnytyksen jälkeisessä verenvuodossa (TAULUKKO 3) (13).

FIBTEM-kuvaajaan vaikuttaa myös hyytymistekijä XIII, mikä on selvästi havaittavissa hyytymistekijä XIII -puutoksessa (KUVA 5). Lievemässä hyytymistekijä XIII -vajauksessa esimerkiksi verenvuodossa muutos ei liene näin

TAULUKKO 3. Synnytyksen jälkeisessä verenvuodossa kokoverinäytteestä määritetyn FIBTEM-testin amplitudin ja plasman fibrinogeenipitoisuuden välinen korrelaatio (13).

FIBTEM clotting amplitude (mm)*	P-fibrinogeeni (g/l)	Herkkyys (%) (95 %-n LV)	Tarkkuus (%) (95 %-n LV)
CA ₅ = 6	< 2	100 (100–100)	87 (77–96)
CA ₅ = 5	< 1,5	100 (100–100)	85 (76–95)
CA ₅ = 4	< 1	100 (100–100)	86 (76–96)
CA ₁₅ = 8	< 2	100 (100–100)	84 (75–94)
CA ₁₅ = 6	< 1,5	100 (100–100)	88 (78–97)
CA ₁₅ = 5	< 1	100 (100–100)	88 (79–97)

*Clotting amplitude -arvot 5 min (CA₅) ja 15 min (CA₁₅) kuluttua tulpan muodostumisen käynnistymisestä (CT + 5 min ja CT + 15 min)



KUVA 5. Hyytymistekijä XIII:n puutosta sairastavan potilaan tromboelastometria ennen hyytymistekijän korvausannosta, kun trombosyyttien määrä on $139 \times 10^9/l$, plasman fibrinogeenipitoisuus 2,3 g/l ja hyytymistekijä XIII -aktiivisuus alle 17 %. FIBTEM-testin amplitudin (MCF) 5 mm:n perusteella plasman fibrinogeenipitoisuuden arvioisi olevan noin 1,5 g/l. Hyytymistekijä XIII -vajauksen vuoksi polymerisoituva fibriniitulppea ei stabiloidu ja MCF jää heikommaksi.

selvä. Tulokset viittasivat siihen, että tulpan retraktio (myös APTEM-testissä) korreloisi hyytymistekijä XIII -vajaukseen mutta löydöstä ei ole voitu varmistaa tai se ilmaantuu vain huomattavassa vajauksessa hyytymistekijä XIII -aktiivisuuden ollessa selvästi alle 70 % (14,15).

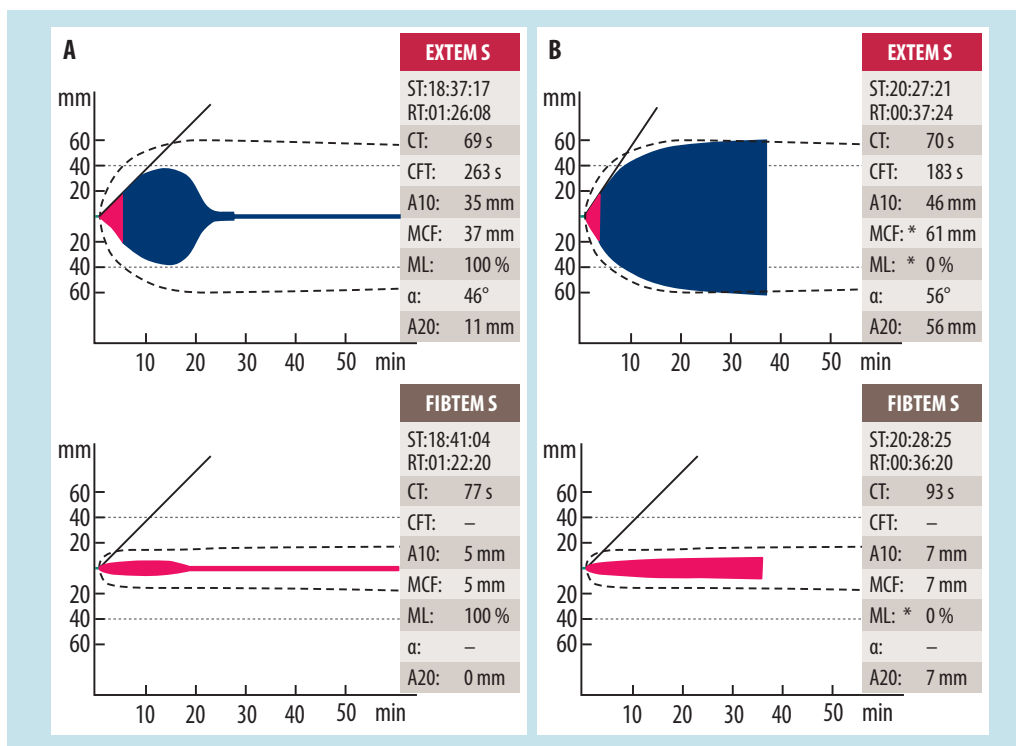
Fibrinolyysi

Plasmassa on normaalisti riittävästi plasminogeenin aktivaattorin estäjää (PAI-1) ja plasmamiinia sitovaa alfa 2-antiplasmiinia, jolloin fibrinolyysi yleensä rajoittuu paikalliseksi esimerkiksi syntyneeseen fibriniitulppaan (1). Tulehdus ja stressi (esimerkiksi trauma, sydänkirurgia, maksansiirto, sepsis, sikiön kohtukuolema, lapsivesiembolia) voivat vapauttaa endoteelisoluista suuria pitoisuuksia plasminogeenin aktivaattoria, mikä ilmenee tromboelastometriassa hyperfibrinolyysina (**KUVA 6**) (16). Tromboelastometria ei kuitenkaan aina paljasta hyperfibrinolyysia edellä mainituissa tilanteissa, eikä

varsinkaan paikallisesti kiihtynyt fibrinolyysi esimerkiksi verenvuodossa välttämättä näy tulpan sulamisena tromboelastometriassa. Hyperfibrinolyysin varhaiseksi toteamiseksi on ehdotettu myös CT-määrittelyn eroa APTEM- ja EXTEM-tutkimuksissa, mutta tämäkään löydös ei ole luotettava. Menetelmä ei siten ole yksiselitteinen harkittaessa antifibrinolyyttien käyttöä ja päätös onkin kliininen (17,18).

Punasolujen ja trombosyyttien määrä

Elimistössä punasolut osallistuvat hyytymistapahtumaan vaikuttamalla veren virtausominaisuuksiin. Virtausvoimien ja hankauksen kasvaessa ne erittävät ADP-molekyyliä. Tromboelastometriassa virtausmuutos on vähäinen, mutta punasolujen puristuessa osaksi fibrinisaikoiden ja trombosyyttien muodostamaa verkkoa niiden määrä vaikuttaa myös syntyvän hyytymän ominaisuuksiin (19,20).



KUVA 6. Puudutuksessa tehdystä kiireellisessä sektiossa lapsen syntymän jälkeen äiti ei reagoinut ja alkoi vuotaa verta. Jo ennen ensimmäisten näytteiden (A) vastauksia potilas sai lapsivesiemboliaepäilyn vuoksi traneksaamihappoa 1 g ja tromboelastometria valmistuttua fibrinogeenia (kryopresipitaattia). Jälkimmäisen näytteen (B) ottoajankohtana verenvuodon määräksi arvioitiin noin 1 000 ml ja ensimmäisessä näytteessä havaittu hyperfibrinolyysi oli poissa. Äiti ja lapsi toipuivat ongelmitta (16). Kuva julkaistaan kustantajan luvalla (Elsevier Ltd, Oxford, UK).

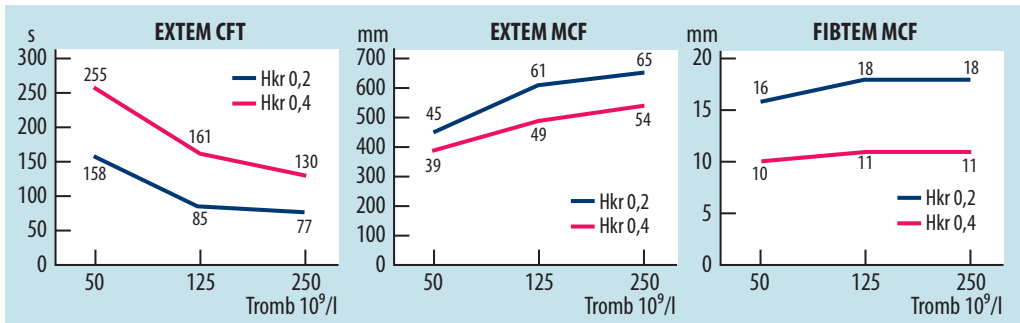
Punasolujen tai trombosyyttien määrä ei vaikuta hyytymisen käynnistymiseen (CT), mutta punasolumassan kasvaessa tai trombosyyttien määrän vähentyessä tulpan muodostus hidastuu (CFT) ja heikkenee (MCF) (TAULUKKO 2). Myös FIBTEM-testissä alhaisempi punasolumassa heijastuu vahvempana tulppana (KUVA 7) (19). Trombositopenian merkitys on ymmärrettävä, mutta pienen hematokriitin aiheuttama löydös on päinvastainen kuin ihmiselimestössä, jossa anemia heikentää hyytymistäpahtumaa. Löydös liittyy tutkimusmetodiin, sen vaikutus on vähäinen, ja toisaalta FIBTEM-testin MCF-määrityksen ja plasman fibrinogeenipitoisuuden korrelaatio paranee punasolumassan vähe- tessä (20,21).

Sekä tutkimustieto että käytännön kokemus ovat osoittaneet, että trombosyyttien määrä 70–100 x 10⁹/l ei vielä näy tromboelastometria määrityksissä, mutta määrän laskiessa alle

70 x 10⁹/l hyytymän muodostus hidastuu ja heikkenee (KUVA 7) (19,21).

Hyperkoagulaation arvioiminen

Tromboelastometria samoin kuin tavanomaiset TT- ja APTT-tutkimukset sopivat huonosti hyperkoagulaation arvioimiseen, ja siihen on viisasta käyttää – huolellisen anamneesin lisäksi – spesifisiä tukostaipumustutkimuksia (1). Esimerkiksi loppuraskaudessa ja toisinaan syöpäpotilailla tromboelastometria saattaa viitata kiihtyneeseen ja voimistuneeseen hyytymiseen, mutta tromboemolisten komplikaatioiden (syvä laskimotukos, verisuonisiirteiden tukkeutuminen, iskeeminen aivotapahtuma, sydäninfarkti, tukokset sepsikseen liittyvässä disseminoituneessa intravaskulaarisessa koagulaatiossa) ennustamiseen tromboelastometrian tarkkuus ei riitä (22).



KUVA 7. Punasolumassan kasvaessa tai trombosyyttien määrän vähentyessä tulpan synty tromboelastometriassa hidastuu (CFT) ja heikkenee (MCF). Punasolumassan osalta löydös on päinvastainen kuin ihmiselimestössä ja liittyy määritysmenetelmään. Kuva on piirretty alkuperäistutkimuksen löydösten mukaan siten, että käyristä on jätetty hematokriittiarvolla 0,55 mitatut tulokset pois (19).

Perinnölliset hyytymishäiriöt

Tromboelastometria analysoi yleisesti kokoveren hyytymistapahtumaa eikä ainakaan ilman reagenssipitoisuuksien säätämistä (mikä ei ole mahdollista kaupallisissa sovelluksissa) sovellu perinnöllisten hyytymishäiriöiden kuten von Willebrandin taudin (10) tai hemofilioiden diagnostiikkaan (23), mutta siitä on apua hoidettaessa tällaisten potilaiden mahdollisia verenvuotoja ja kirurgisissa toimenpiteissä (24). Alustava näyttö tukee menetelmän käyttöä myös harvinaisempiin perinnöllisiin hyytymishäiriöihin liittyvän verenvuodon korvaushoidossa, mutta ei niiden diagnostiikassa (25). Diagnostiikkaan tarvitaan edelleen spesifisiä hyytymistekijämäärittäjiä.

Hyttymistä estävät lääkkeet

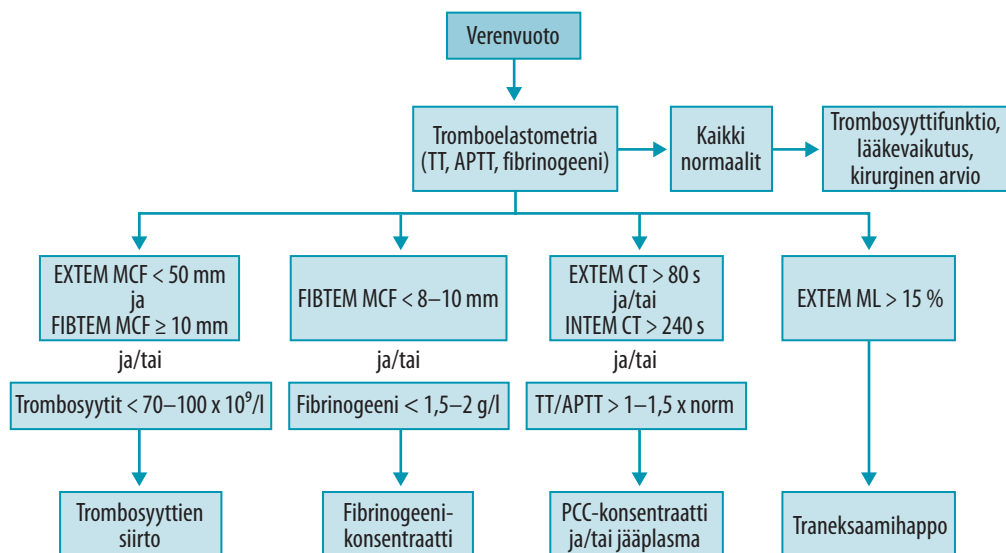
Varfariini pidentää CT-määrittystä EXTEM-testissä (26), mutta laitevalmistaja varoittaa, että tromboelastometria voi olla normaali, vaikka varfariinipotilaan INR olisi huomattavan suuri. Myös käytäntö on osoittanut, ettei tromboelastometria ole luotettava esimerkiksi arvioitaessa, onko varfariinia saaneelle potilaalle turvallista pistää selkäpuudutuksia. Hepariini pidentää CT-määrittystä INTEM-testissä, mikä on estettävissä heparinaasilla HEPTEM-testissä. Sen sijaan pienimolekyylisten hepariinien vaikutus ei yleensä näy tromboelastometriassa (1,27).

Uusista suun kautta otettavista trombiinin ja FXa:n estäjistä dabigatranin, rivaroksabaanin

ja apiksabaanin on osoitettu voivan aiheuttaa vähäisiä muutoksia tromboelastometriatesteissä (27,28), mutta löydösten kliininen merkitys on epävarma. Vielä kokeellisessa, uudessa ECATEM-testissä ekariini aktivoi protrombiinin meitsotrombiiniksi. Dabigatranin saavilla potilailla havaittiin edellä mainitun testin CT-määrittymisen korreloivan hyvin dabigatranipitoisuuteen. Lääkkeelle on jo saatavissa antidootti (idarusitsumabi), joten menetelmän alle kymmenessä minuutissa antaman vastauksen merkitys hätätilanteissa saattaa jatkossa osoittautua arvokkaaksi (29).

Verenvuodon korvaushoito

Kokemuksen karttuessa on luotu erilaisia algoritmeja verenvuodon korvaushoidon toteuttamiseksi (KUVA 8) (1,13,30,31). Vuosien kliininen kokemus on osoittanut, että hyttymistutkimukset on viisasta määrittää viimeistään verenvuodon ollessa 1 500–2 000 ml (verenkuva, verikaasuanalyysi ja esimerkiksi tromboelastometria; muut tutkimukset harkinnan mukaan). Verenvuodon jatkuessa uusi näyte on syytä määrittää aina, kun edellisen näytteen perusteella tehty hoitopäätökset on toteutettu. Jos näyte on tulkittu normaaliksi, seuraava näyte on viisasta tutkia viimeistään lisäverenvuodon ollessa noin 1 000 ml. Tromboelastometriaa käytettäessä rutiiniksi on muodostunut määrittää EXTEM- ja FIBTEM-testit ja harkita muita testejä anamneesin ja kliinisen kuvan perusteella. Tavanomaisten hyttymistutkimusten (TT,



KUVA 8. Suuntaa antava kaavio verenvuodon korvaushoidon toteuttamiseksi hyyttymistutkimusten perusteella (1,31). MCF-määrittysten sijasta voidaan käyttää myös nopeammin valmistuvia kuvaajan amplitudin arvoja esimerkiksi 5 ja 10 minuutin kuluttua (CA_5 ja CA_{10}), jolloin vastaavat lukuarvot ovat jonkin verran pienemmät. Tarvittavan fibrinogeenin korvausannoksen voi laskea esimerkiksi kaavasta $\text{Fibrinogeeni (g)} = [\text{tavoite FIBTEM}_{\text{MCF}} - \text{todettu FIBTEM}_{\text{MCF}} (\text{mm}) \times \text{paino (kg)} / 70] \times 0,5 \text{ g/mm}$.

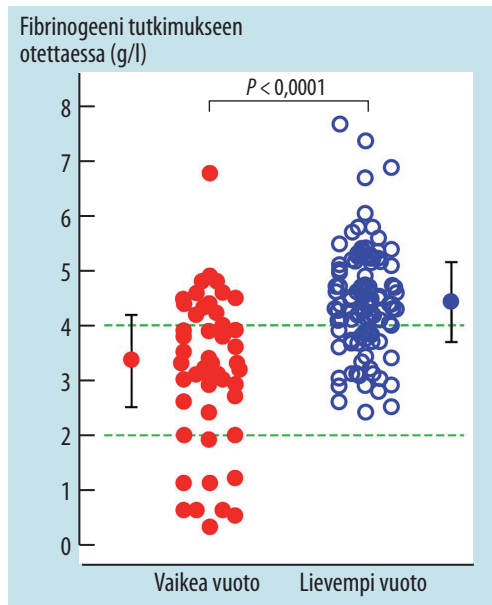
APTT, fibrinogeeni jne.) valmistumiseen menee vähintään 45 minuuttia, mutta tromboelastometrialla hoitopäätöksiä päästään tekemään noin 15 minuutin kuluessa.

Synnytyksen jälkeisestä verenvuodosta 128 synnyttäjällä tehty tutkimus on mainio esimerkki siitä, miten tärkeää akuutissa verenvuodossa olisi ripeästi kyetä määrittämään fibrinogeenipitoisuus (32). Tutkimuksessa otettiin verinäyte pitoisuuden määrittämiseksi ennen kuin potilaat olivat saaneet mitään verit tuotteita. Kaikille oli aloitettu sulprostoni-infuusio kohdun atonian aiheuttaman verenvuodon vuoksi. Jälkeenpäin todettiin, että fibrinogeenipitoisuus $\leq 2,0 \text{ g/l}$ (11 synnyttäjää) ennusti aina vaikeaa verenvuotoa (KUVA 9) (32). Jos tutkimuksessa potilaan verenvuodon edelleen jatkuessa olisi haluttu varmistua siitä, että fibrinogeenipitoisuus on yli $2,0 \text{ g/l}$ (33), pitoisuus olisi pitänyt ripeästi määrittää tai pitoisuutta tietämättä korvaushoito antaa 11 synnyttäjän sijasta kaikille 128 synnyttäjälle (KUVA 9). Lisäksi kahdessa määrältään lähes yhtä suuressa vuodossa voi olla mahdotonta arvioida fibrinogeenin tarvetta määrittämättä sen pitoisuutta esimerkiksi tromboelastometrialla (KUVA 10).

Takautuvien potilassarjojen valossa viskoelastiset menetelmät vähentävät verit tuotteiden käyttöä. Traumapotilaiden hoidossa hyöty menetelmien käytöstä on kuitenkin vielä osoittamatta: useissa tutkimuksissa menetelmien käyttö on yhdistetty esimerkiksi fibrinogeeni- ja protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) käyttöön, jolloin verenvuodon korvaushoito

Ydinasiat

- ▶▶ Tromboelastometria tunnistaa laajan hyyttymistekijöiden vajauksen sekä hyperfibrinolyysin ja erottaa yleensä pienen fibrinogeenipitoisuuden ja trombosytopenian vaikutuksen toisistaan.
- ▶▶ Tromboelastometria ei tunnista antikoagulaatiota eikä perinnöllisiä verenvuototauteja.
- ▶▶ Tromboelastometria on vieritesti, jonka tulokset valmistuvat nopeasti.
- ▶▶ Tromboelastometriaa käytettäessä verenvuodon korvaushoitoa voidaan toteuttaa aiempaa täsmällisemmin.



KUVA 9. Plasman fibrinogeenipitoisuus määritettyinä 128 synnyttäjältä hetkellä, jolloin heille aloitettiin sulprostoni-infuusio synnytyksen jälkeisen kohdun atoniasta aiheutuvan verenvuodon vuoksi eikä kukaan ollut vielä saanut mitään verituuotteita (inkluisio tutkimukseen). Vasemmalla niiden 50 synnyttäjän fibrinogeenipitoisuus, joille ilmaantui vaikea verenvuoto, ja oikealla niiden 78:n, joiden vuoto jäi lievemmäksi. Ryhmien välistä eroa inklusiohetkellä selittävät sekä terveiden synnyttäjien fibrinogeenitason vaihtelu että patofysiologialtaan erilaiset (eri tavoin fibrinogeenia kuluttavat) verenvuodot. Mukailtu alkuperäisestä kuvasta (32).

vertailtavissa ryhmissä on ollut erilainen (27). Menossa olevan iTACTIC-tutkimuksen tavoite on selvittää viskoelastisten menetelmien mahdollinen hyöty traumaan liittyvän vuotöhäiriön hoidossa (34).

Tuoreen meta-analyysin mukaan myös sydänkirurgiassa näiden menetelmien käyttö

vähentää verituuotteiden siirtoa. Menetelmien käyttö ei kuitenkaan vähennä kuolleisuutta, aivotapahtumia, uusintaleikkauksia vuodon vuoksi, intubaation kestoa eikä teho- tai sairaalahoidon pituutta. Meta-analyysissä mukana olleen 7 402 potilaan pragmaattisen, sokkoutetun ja kontrolloidun tutkimuksen tulosten vuoksi sekä tutkijat että lehden päätoimittaja pitävät epätodennäköisenä, että lisätutkimukset muuttaisivat tulosta (31).

Vaikka viskoelastisten menetelmien käyttö ei vähentäisi leikkaukskomplikaatioita, verituuotteiden käytön väheneminen (siirtoon liittyvien haittavaikutusten väheneminen ja kustannustehokkuus) sekä korvaushoidon oikea kohdentuminen ovat merkittäviä.

Lopuksi

Leikkauksiin, traumaoihin ja synnytyksiin liittyvä verenvuoto on merkittävä sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen vaikuttava tekijä. Näissä akuuteissa tilanteissa totunnaiset laboratoriomääritykset ovat osin liian hitaita, kuvaavat huonosti kokonaisuudesta ja ohjaavat vaillinaisesti verenvuodon korvaushoitoa. Kokoveren hyttymistapahtumaa kuvaavat viskoelastiset menetelmät kuten tromboelastometria vaikuttavat lupaavilta menetelmiltä verenvuotoon liittyvän akuutin hyttymishäiriön arvioimisessa ja korvaushoidon toteuttamisessa. Tavoitteena pitää olla standardoitu tapa tulkita tuloksia ja ohjata korvaushoitoa erilaisissa kliinisissä tilanteissa. Muissa yhteyksissä menetelmien käyttö on vielä vakiintumatonta, mutta esimerkiksi uusien testien kehittäminen saattaa avata kokonaan uusia näkymiä. ■

JOUNI AHONEN, dosentti, anesthesiologian erikoislääkäri
HUS Naistensairaala

LOTTA JOUTSI-KORHONEN, dosentti, kliinisen kemian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri
Kliininen kemia ja hematologia, HUSLAB

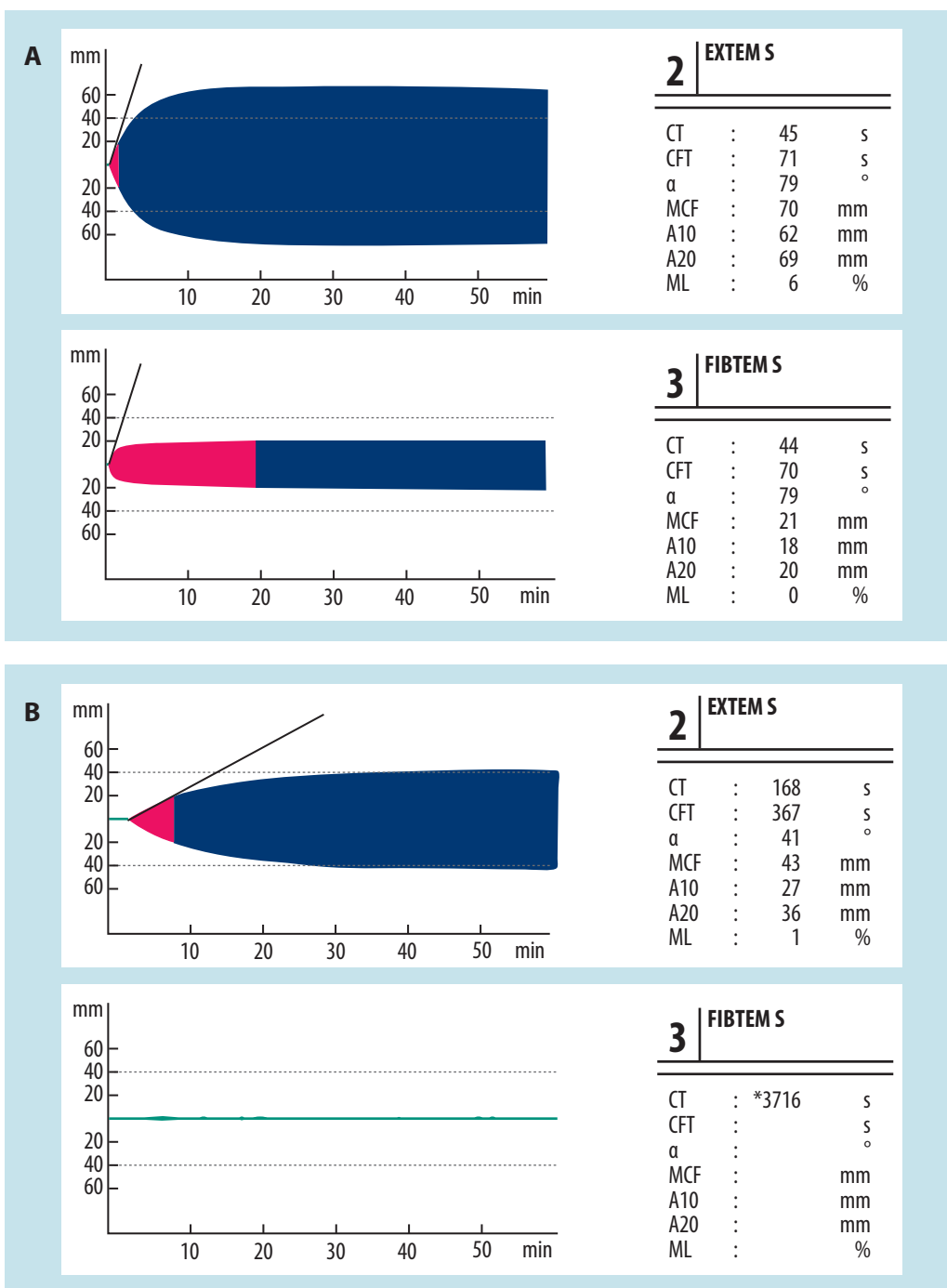
RIITTA LASSILA, professori, sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Hyytymishäiriö-yksikkö, hematologian klinikka, Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Jouni Ahonen: Luentopalkkio (CSL Behring, Sanquin)

Lotta Jouts-Korhonen: Luentopalkkio (CSL Behring), muu palkkio (CSL Behring)

Riitta Lassila: Luentopalkkio (Sanquin), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Leo Pharma, Sanquin)



KUVA 10. Kaksi erilaista synnytykseen liittyvää vuoto-ongelmaa. Synnyttäjän **A** punnittu verenvuoto näytteenottohetkellä oli noin 2 000 ml ja synnyttäjän **B** noin 2 500 ml. Synnyttäjän **A** verenvuoto aiheutui kohtuviillon repeämästä keisarileikkauksessa. Synnyttäjä **B** tuli leikkaussaliin imukuppisynnytyksen jälkeen; istukka oli jäänyt kiinni, kohtu supistui huonosti, ja emättimessä oli repeämä. Synnyttäjä **A** ei tarvinnut lainkaan fibrinogeenia (fibrinogeeni FIBTEM-testin perusteella arviolta 4 g/l). Toisaalta synnyttäjälle **B** ei riittänyt tavanomainen 3–4 g:n korvausannos (fibrinogeeni alle 1 g/l). Fibrinogeenin tarvetta voi olla mahdotonta arvioida ilman sen pitoisuusmäärittystä.

KIRJALLISUUTTA

1. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev* 2012;26:1–13.
2. Honickel M, Grottko O. Diagnose von Gerinnungsstörungen mit Rotationsthorboelastometrie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016. DOI: 10.1007/s00063-016-0194-4.
3. Lang T, Bauters A, Braun SL, ym. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301–10.
4. Adler M, Ivic S, Bodmer NS, ym. Thromboelastometry and thromboelastography analysis under normal physiological conditions – systematic review. *Transfus Med Hemother* 2017;44:78–83.
5. Ravn HB, Andreasen JB, Hvas AM. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:218–23.
6. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, ym. Coagulation assessment by rotation thromboelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2009;101:755–61.
7. Theusinger OM, Nürnberg J, Asmis LM, ym. Rotation thromboelastometry (ROTEMa) stability and reproducibility over time. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:677–83.
8. David JS, Durand M, Levrat A, ym. Correlation between laboratory coagulation testing and thromboelastometry is modified during management of trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:319–27.
9. Gilbert GE, Novakovic VA, Shi J, ym. Platelet binding sites for factor VIII in relation to fibrin and phosphatidylserine. *Blood* 2015;126:1237–44.
10. Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, ym. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2017;23:309–18.
11. Khurana S, Mattson JC, Westley S, ym. Monitoring platelet glycoprotein IIb/IIIa-fibrin interaction with tissue factor-activated thromboelastography. *J Lab Clin Med* 1997;130:401–11.
12. Rugeri L, Levrat A, David JS, ym. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotational thromboelastometry. *J Thromb Haemost* 2007;5:289–95.
13. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, ym. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thromboelastometry. *BJOG* 2009;116:1097–102.
14. Weber CF, Sanders JO, Friedrich K, ym. Stellenwert der Thromboelastometrie für das Monitoring von factor XIII. Prospektive Observationsstudie bei neurochirurgischen Patienten. *Hämostaseologie* 2011;31:111–7.
15. Pitkänen HH, Jouppila A, Lemponen M, ym. Factor XIII deficiency enhances thrombin generation due to impaired fibrin polymerization – an effect corrected by factor XIII replacement. *Thromb Res* 2017;149:56–61.
16. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:71–6.
17. Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, ym. Improved point-of-care identification of hyperfibrinolysis is needed. *Thromb Res* 2012;130:690–1.
18. Raza I, Davenport R, Rourke C, ym. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:307–14.
19. Nagler M, Kathriner S, Bachmann LM, ym. Impact of changes in hematocrit level and platelet count on thromboelastometry parameters. *Thromb Res* 2013;131:249–53.
20. Kawasaki J, Katori N, Kodaka M, ym. Electron microscopic evaluations of clot morphology during thromboelastography. *Anesth Analg* 2004;99:1440–4.
21. Ogawa S, Szlam F, Bolliger D, ym. The impact of hematocrit on fibrin clot formation assessed by rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2012;115:16–21.
22. Dai Y, Lee A, Critchley LAH, ym. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009;108:734–42.
23. Tarandovskiy ID, Balandina A, Kopylov KG, ym. Investigation of the phenotype heterogeneity in severe hemophilia A using thromboelastography, thrombin generation, and thrombodynamics. *Thromb Res* 2013;131:e274–80.
24. Tran HTT, Sørensen B, Bjørnsen S, ym. Monitoring bypassing agent therapy – a prospective crossover study comparing thromboelastometry and thrombin generation assay. *Haemophilia* 2015;21:275–83.
25. Livnat T, Shenkman B, Martinowitz U, ym. The impact of thrombin generation and rotation thromboelastometry on assessment of severity of factor XI deficiency. *Thromb Res* 2015;136:465–73.
26. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, ym. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res* 2015;135:1007–11.
27. Hans GA, Besser MW. The place of viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 4):S299–308.
28. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 4):S299–308.
29. Körber MK, Langer E, Köhr M, ym. In vitro and ex vivo measurement of prophylactic dabigatran concentrations with a new ecarin-based thromboelastometry test. *Transfus Med Hemother* 2017;44:100–5.
30. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 2016;117(Suppl 3). DOI: 10.1093/bja/aew358.
31. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118:823–33.
32. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, ym. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266–73.
33. Kozek-Langenecker SA, Ahmed, AB, Afshari A, ym. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332–95.
34. ClinicalTrials.gov [verkkoetikokanta]. www.clinicaltrials.gov.

SUMMARY

Thromboelastometry in clinical work

Transfusion management e.g. in major surgery, trauma, and pregnancy associated haemorrhage is traditionally based on blood count analysis and coagulation tests such as prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen level. Haemoglobin/haematocrit and platelet count are rapidly available but coagulation tests with slow turnover do not allow prompt correction of coagulopathy. Furthermore, these plasma-based coagulation tests lack the impact of platelets and haematocrit on coagulation as well as the assessment of clot formation, clot stability or hyperfibrinolysis. Whole blood testing by a viscoelastic method such as thromboelastography may offer advantages in these clinical settings. Aside from evaluation of haemostasis in acute haemorrhage, the use of viscoelastic tests like thromboelastography is not yet well-established.