



TAMPEREEN  
AMMATTIKORKEAKOULU

# **TROMBOSYYTTI- JA HYYTYMIS- TUTKIMUKSET FIMLAB LABORATORIOT OY:N VERIKESKUKSESSA**

Kirjallisuuskatsaus

Otto Johansson

Opinnäytetyö  
Marraskuu 2016  
Bioanalytikkokoulutus



## TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Bioanalytikkokoulutus 12BIO

JOHANSSON, OTTO

Trombosyytti- ja hyytymistutkimukset Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskuksessa  
Kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyö 63 sivua, joista liitteitä 12 sivua  
Marraskuu 2016

---

Trombosyyttien funktiotutkimuksilla selvitetään trombosyyttien toimintaan liittyviä poikkeavuuksia hyytymisjärjestelmässä. Tromboelastometria kuvaa veren hyytymisprosessia kokonaisuudessaan ja hyytymän liukenemista eli fibrinolyysiä. PF4/H-PaGIA on hepariinin aiheuttaman trombosytopenian osoittamiseen kehitetty pikatesti.

Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen verikeskukselta. Opinnäytetyön tarkoituksena oli laatia kirjallisuuskatsaus verikeskuksessa tehtävistä trombosyyttitutkimuksista ja niiden käyttöaiheista. Opinnäytetyön tavoitteena oli kerätä Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen verikeskukselle siellä tehtävistä trombosyyttitutkimuksista ja niiden käyttöaiheista tieteelliseen tutkimukseen perustuvaa tietoa, jota voidaan hyödyntää toiminnan kehittämisessä, työntekijöiden perehdytyksessä ja opiskelijoiden ohjauksessa.

Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Opinnäytetyössä käsiteltiin PFA-100- ja Multiplate- laitteilla tehtäviä trombosyyttien funktiotutkimuksia, ROTEM-laitteella tehtäviä tromboelastometrisia tutkimuksia, PF4/H-PaGIA -hepariinitrombosytopenia-testiä sekä näiden käyttöaiheita. Kirjallisuuskatsausta varten haettiin aineistoa tieteellisistä julkaisuista.

PFA-100 -laite soveltuu pääasiassa verenvuototautien diagnostiikkaan. Multiplate-laitteelle löytyi käyttöaiheita muun muassa lääkevaikutusten mittaamisesta. Tromboelastometria saattaa kuvata joissakin tilanteissa perinteisiä rutiinihyytymiskokeita tarkemmin potilaan hyytymisjärjestelmän tilaa ja yksi sen merkittävimmistä käyttöaiheista on verensiirtotarpeen määrittäminen. PF4/H-PaGIA -testiä voidaan käyttää hepariinin aiheuttaman trombosytopenian nopeaan poissulkemiseen.

---

Asiasanat: trombosyyttitutkimukset, PFA-100, multiplate, ROTEM, hepariinin aiheuttama trombosytopenia

## **ABSTRACT**

Tampereen ammattikorkeakoulu  
Tampere University of Applied Sciences  
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

JOHANSSON, OTTO

Platelet and Coagulation Assays in Fimlab Laboratories Ltd Blood Centre  
Narrative Review

Bachelor's thesis 63 pages, appendices 12 pages  
November 2016

---

The blood center of Fimlab Laboratories Ltd, Tampere, does a number of non-routine coagulation assays, which include platelet function tests, thromboelastometric tests and rapid assays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.

The objective of the study was to gather information on PFA-100 and Multiplate platelet function tests, rotational thromboelastometry (ROTEM) and platelet factor 4/heparin particle gel immunoassay (PF4/H-PaGIA), and to determine their clinical utility. The method of the study was narrative review. The principles of the assays and hemostasis were described. Data on clinical indications were collected from medical databases.

The PFA-100 analyzer is best suited to diagnosing certain bleeding disorders. The main indications of the Multiplate assays include measuring the effects of antiplatelet drugs. Thromboelastometry is used above all for guiding transfusions. PF4/H-PaGIA is suitable for the rapid exclusion of heparin-induced thrombocytopenia. Further study could be done on the practical clinical application of platelet function tests and their impact on treatment.

---

Keywords: platelet assays, PFA-100, multiplate, ROTEM, heparin-induced thrombocytopenia

## SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	6
2	OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT .....	8
3	MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT .....	9
4	HEMOSTAASI .....	11
	4.1. Verisuonet.....	11
	4.2. Trombosyytti.....	12
	4.3. Primäärihemostaasi .....	15
	4.4. Sekundaarinen hemostaasi .....	16
	4.5. Fibrinolyysi.....	18
5	TROMBOSYYTTIEN FUNKTIOTUTKIMUS PFA-100 - ANALYSAATTORILLA .....	19
	5.1. PFA-100 -laite ja määrittämenetelmä .....	19
	5.2. PFA-100:n käyttö asetyylisalisyylihapon vaikutuksen arviointiin .....	20
	5.3. PFA-100:n käyttö von Willebrandin taudin osoittamiseen.....	22
	5.4. PFA-100:n käyttö muihin tarkoituksiin .....	23
6	TROMBOSYYTTIEN FUNKTIOTUTKIMUS MULTIPLATE- ANALYSAATTORILLA .....	25
	6.1. Multiple electrode aggregometry (MEA) ja Multiplate-analysointilaitteisto .....	25
	6.2. Valtimoveritulppien lääkehoito .....	26
	6.3. MEA:n käyttö trombosyyttiestäjähoidon räätälöintiin .....	27
	6.4. MEA:n käyttö verenvuotoriskin ja verensiirtotarpeen arviointiin .....	29
	6.5. MEA:n käyttö leikkauksen ajoittamiseen trombosyyttiestäjien käytön yhteydessä.....	30
	6.6. MEA:n käyttö muihin tarkoituksiin .....	31
7	TROMBOELASTOMETRIA .....	32
	7.1. Tromboelastometria ja ROTEM-analysointilaitteisto .....	32
	7.2. Tromboelastometrian käyttö verensiirron ja hemostaattisten interventioiden ohjaamiseen .....	34
	7.3. Tromboelastometrian käyttö trauman aiheuttaman koagulopatian osoittamiseen .....	35
	7.4. Tromboelastometrian käyttö maksasairauksien ja maksansiirtojen yhteydessä.....	36
	7.5. Tromboelastometrian käyttö synnytysten yhteydessä .....	37
8	HEPARIINITROMBOSYTOPENIATUTKIMUS .....	38
	8.1. Hepariniin aiheuttama trombosytopenia .....	38
	8.2. PF4/H-PaGIA:n käyttö HIT:n osoittamiseen.....	39
9	YHTEENVETO TULOISTA.....	41

10 OPINNÄYTETYÖPROSESSI.....	43
11 POHDINTA.....	45
LÄHTEET.....	47
LIITTEET .....	52
Liite 1. PFA-100:aan liittyvät artikkelit .....	52
Liite 2. MEA:an liittyvät artikkelit.....	55
Liite 3. Trombosyyttien funktiotutkimuksiin liittyvät artikkelit .....	56
Liite 4. Tromboelastometriaan liittyvät artikkelit .....	60
Liite 5. HIT-tutkimuksiin liittyvät artikkelit .....	63

## 1 JOHDANTO

Hyytymisjärjestelmä käynnistää paikallisen, tarkasti säädellyn reaktion suonivaurioon, joka lopettaa verenvuodon ja korjaa vaurion. (Lassila 2015, 31). Monet sairaudet, perinnölliset muutokset ja jotkin lääkkeet voivat aiheuttaa häiriöitä hyytymisjärjestelmässä (Salonen 2013). Hyytymisjärjestelmän häiriöt voivat aiheuttaa verenvuotoa tai veritulppia. Hyytymistutkimuksilla saadaan tietoa potilaan veren hyytymisjärjestelmän ja sen osatekijöiden toiminnasta. Hyytymisjärjestelmän olennaisimpia osia ovat trombosyytit ja hyytymistä aktivoivat aineet eli hyytymistekijät. Trombosyyttien funktiotutkimukset antavat tietoa trombosyyttien osuudesta hyytymisprosessissa. Tromboelastometriä kuvaa veren hyytymisprosessia kokonaisuudessaan ja hyytymän liukenemistä eli fibrinolyysiä. Hepariniin aiheuttamaa trombosytopeniaa osoittavilla testeillä tutkitaan anti-koagulanttihoitoa aiheuttaman haittavaikutuksen esiintymistä potilaassa.

Opinnäytetyön toimeksiantajana on Fimlab Laboratoriot Oy:n verikeskus, jossa tehdään trombosyyttien funktiotutkimuksia PFA-100- ja Multiplate -laitteilla, tromboelastometrisia hyytymistutkimuksia ROTEM-laitteella ja hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaa osoittavia pikatestejä. Opinnäytetyön tavoitteena on tuottaa toimeksiantajalle tietoa PFA-100- ja Multiplate-laitteilla tehtävistä trombosyyttien funktiotutkimuksista, tromboelastometriasta, PF4/H-PaGIA -hepariinitrombosytopenia-testistä sekä näiden käyttöaiheista. Tarkoituksena on laatia kuvaileva kirjallisuuskatsaus, joka esittelee PFA-100-, Multiplate- ja ROTEM- laitteet ja PF4/H-PaGIA -testin sekä tarkastelee niiden käyttöaiheiden tieteellistä perustaa. Lisäksi laaditaan selkeä kuvaus hyytymisjärjestelmän toiminnasta.

Vaikka ROTEM ei ole uusi teknologia, sen ajankohtaisuutta lisää se että se on ollut käytössä Fimlab Laboratoriot Oy:ssä pari vuotta, ja se ei ole kauaa ollut osa verensiirtotoimintaa. (Mäkelä & Mäntylä 2016.) Myös Multiplate on Fimlabissa melko uusi. (Valanne 2016).

Opinnäytetyö käsittelee sellaisia hyytymistutkimuksia, joiden ei välttämättä katsota kuuluvan rutiinianalytiikkaan. Sydän- ja verisuonitaudit ovat Suomen yleisin kuolinsyy, ja antitromboottinen lääkitys on tarpeen veritulpan uusiutumien estämiseksi. Potilaiden Lääkevasteessa on yksilöllisiä eroja. Yksilöllinen lääkehoito on eräs tarve, johon trom-

bosyyttien funktiotutkimukset pyrkivät vastaamaan. Toinen merkittävä käyttöaihe on trombosyyttien toimintaan liittyvän verenvuototaipumuksen osoittaminen. Tromboelastometrian pääasialliset käyttötarkoitukset liittyvät leikkauksiin ja niiden yhteydessä esiintyvään verenvuotoon. Heparinin aiheuttama trombosytopenia on hoidon aiheuttama haittavaikutus, jonka osoittamiseksi on olemassa useita menetelmiä.

## 2 OPINNÄYTETYÖN TAVOITE, TARKOITUS JA TEHTÄVÄT

Opinnäytetyön tavoitteena on kerätä Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen-verikeskukselle siellä tehtävistä trombosyyttitutkimuksista ja niiden käyttöaiheista tutkimukseen perustuvaa tietoa, jota voidaan hyödyntää toiminnan kehittämisessä, työntekijöiden perehdytyksessä ja opiskelijoiden ohjauksessa.

Opinnäytetyön tarkoituksena on laatia Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen-verikeskuksessa tehtävistä trombosyyttitutkimuksista kuvaileva kirjallisuuskatsaus.

Opinnäytetyön tehtävänä on selvittää

1. Minkälaisilla menetelmillä ja laitteilla tehdään Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen-verikeskuksen trombosyyttitutkimukset?
2. Minkälaiseen tieteelliseen tietoon perustuvat Fimlab Laboratoriot Oy:n Tampereen-verikeskuksen trombosyyttitutkimusten käyttöaiheet?



### 3 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT

Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa kolmeen perustyyppiin. Ne ovat kuvaileva kirjallisuuskatsaus, systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Kuvailevaa kirjallisuuskatsausta voidaan kuvailla yleiskatsaukseksi ilman tiukkoja sääntöjä, jossa tutkimuskysymykset ovat väljempää kuin systemaattisessa katsauksessa tai meta-analyysissä. (Salminen 2011, 8.)

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen Salminen (2011) jakaa narratiiviseen ja integroivaan katsaukseen. Narratiivisen katsauksen hän jakaa toimitukselliseen, kommentoivaan ja yleiskatsaukseen. Yleiskatsauksessa on kyse toimituksellista ja kommentoivaa katsausta laajemmasta prosessista, jonka tarkoituksena on tiivistää aiemmin tehtyjä tutkimuksia. Tällaisen katsauksen analyysin muoto on kuvaileva synteesi, jonka yhteenveto tehdään ytimekkäästi ja johdonmukaisesti. Narratiivisen kirjallisuuskatsauksen tutkimusaineisto ei ole välttämättä käynyt erityisen systemaattista seula. Tutkimustekniikkana katsaus auttaa ajantasaistamaan tutkimustietoa. (Salminen 2011, 8.)

Kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen sopii kliininenkin kysymyksenasettelu. Aineiston valinta ja analyysi ovat aineistolähtöistä ja ne tapahtuvat osin yhtäaikaaisesti. Valittava aineisto haetaan yleensä tieteellisten julkaisujen tietokannoista. (Kangasniemi ym. 2013, 295.)

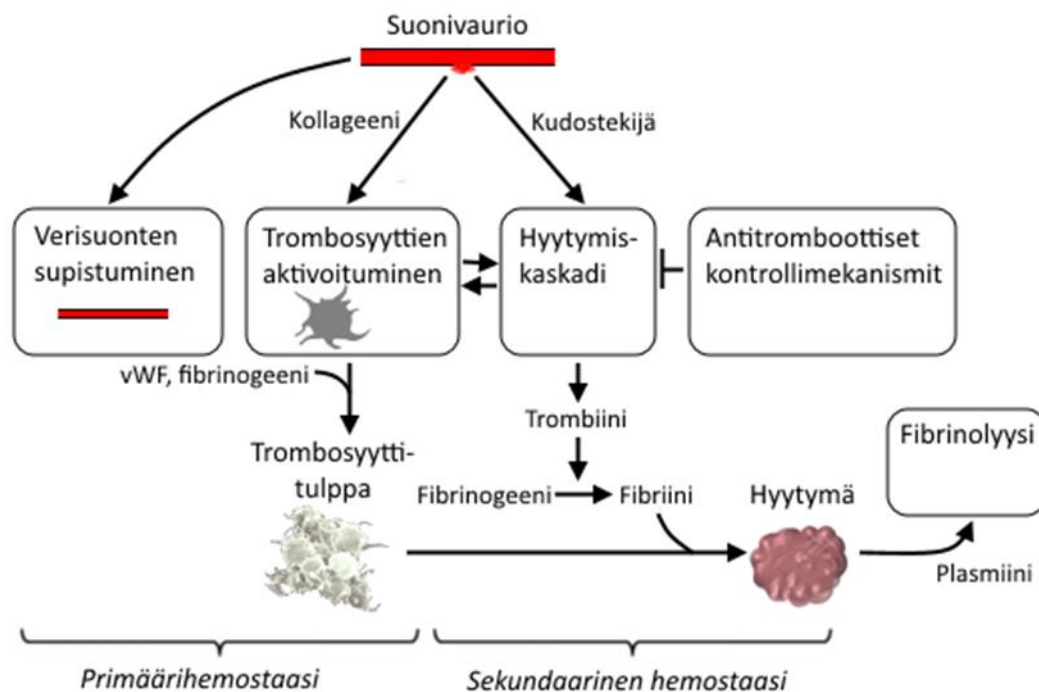
Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen aineisto voidaan valita eksplisiittisesti tai implisiittisesti. Implisiittisessä valintatavassa ei raportoida käytettyjä tietokantoja tai sisäänotto-kriteereitä, vaan aineiston osuvuus näkyy siinä että kuinka vakuuttavaa argumentaatio on. Eksplisiittinen aineiston valinta muistuttaa systemaattisen kirjallisuustapauksen raportointimenetelmää, mutta tietyistä rajauksista voidaan poiketa, jos se on tarpeen tutkimuskysymyksen kannalta. Valittava aineisto voi olla menetelmällisesti hyvin vaihtelevaa, ja keskenään erityyppisten tutkimusten käyttö on yleistä. Myös muita kuin tieteellisiä julkaisuja voidaan käyttää, jos se on kysymyksenasettelun kannalta perusteltua. (Kangasniemi ym. 2013.)

Opinnäytetyö on kuvaileva kirjallisuuskatsaus. Käyttöaiheiden suhteen käytetään eksplisiittistä valintatapaa. Haut tehdään pubmed-tietokantaan. Haut dokumentoidaan ja

tuloksista tehdään taulukko, jossa on kerrottu artikkelin tekijä ja nimi, tutkimuksen tarkoitus ja keskeiset tulokset.

## 4 HEMOSTAASI

Hemostaasi ylläpitää tasapainoa hyytymistä edistävien ja estävien sekä hyytymää hajottavien eli fibrinolyyttisten mekanismien välillä. (Hoffbrand & Moss 2011, 315.) Hemostaattisen järjestelmän soluja ovat trombositit, verisuonten sisäkalvo ja niiden ulkopuoliset, kudostekijää sisältävät solut. Lisäksi hemostaasiin liittyy joukko plasman proteiineja, jotka osallistuvat hyytymiseen tai fibrinolyysiin tai estävät näitä. (Fritsma & Fritsma 2012, 627.) Kuviossa 1 esitetään hemostaasin osat ja tärkeimpiä hyytymiseen liittyviä aineita.



KUVIO 1. Yksinkertaistettu malli hemostaasista. (Strong Medicine 2014, Mukailtu).

### 4.1. Verisuonet

Verisuonten sisäpintaa peittää yksikerroksinen endoteelisolukko, joka erottaa veren verisuonen endoteelinalaisista osista. Terve verisuonen endoteeli ei ole vain staattinen este, vaan se säätelee aktiivisesti hemostaasia estämällä trombositien aktivoitumista, vaimentamalla hyytymistä ja muuntelemalla verisuonten jänteveyttä ja läpäisevyyttä. (Simioni & Campello 2016, 1)

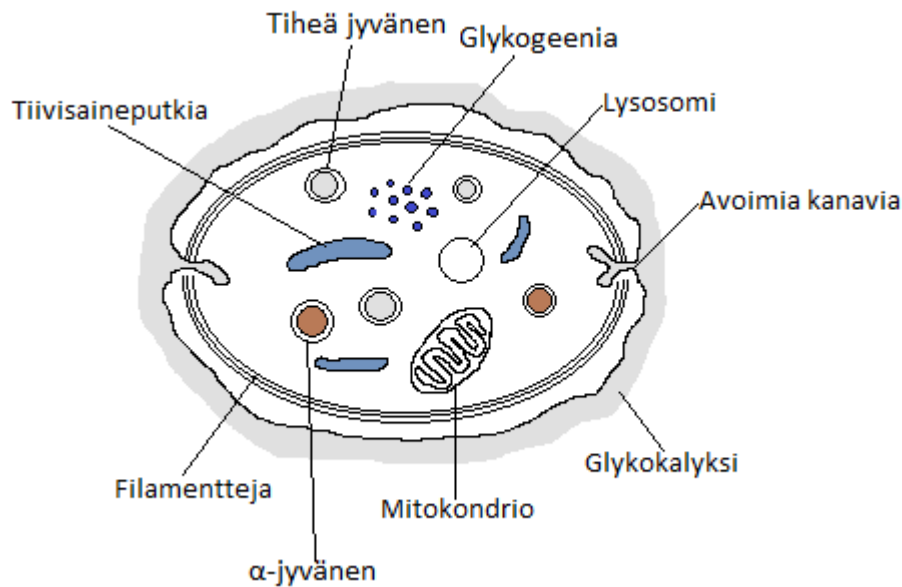
Endoteelin pinta on sileä, mikä estää pyörteilyä, joka voisi aktivoida trombosyyttejä. Tyvikalvossa on tulpan muodostumista aktivoivia aineita kuten kollageenia, ja kudostekijää, joka aktivoi hyytymistä ja fibriinin muodostusta. Endoteeli erittää aineita, jotka ylläpitävät normaalia veren virtausta. Niitä ovat trombosyyttiestäjä prostasykliini (prostaglandiini I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), vasokonstriktiota estävä typpioksidi (nitrous oxide, NO), antikoagulantti heparaanisulfaatti, jonka vaikutus on hepariini-lääkeaineen kaltainen, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), joka estää kudostekijän vaikutusta ja trombomoduliini, joka aktivoi hyytymistä hillitsevää proteiini C:tä. Verisuoni supistuu sulkeakseen haavan tai vähentääkseen veren vertausta. Tätä kutsutaan vasokonstriktioksi. Kun verisuoni vaurioituu, sileät lihassolut supistuvat, verisuonen ontelo kapenee tai sulkeutuu ja veren virtaus vahingoittuneeseen kohtaan minimoituu. Vaikka laskimoissa ja kapillaareissa ei ole sileitä lihassoluja, verenvuoto kudoksiin aiheuttaa niihinkin ulkopuolista painetta. (Fritsma & Fritsma 2012, 628.)

Suonivaurion yhteydessä endoteelin alta paljastuu hyytymistä käynnistäviä proteiineja, jotka ovat sitä voimakkaampia, mitä syvemmällä ne ovat. Niitä ovat muun muassa von Willebrand -tekijä (von Willebrand factor, vWF) ja kollageeni. Von Willebrand -tekijä saa trombosyytit hakeutumaan suonivaurion alueelle. (Lassila 2015, 32-33.)

## 4.2. Trombosyytti

Trombosyytti eli verihiutale on pienikokoinen, tumaton verisolun. Trombosyytit kypsyvät trombopoesiksi kutsutussa prosessissa. Megakaryosyytti-erytrosyyttilinjan kantasolu erilaistuu luuytimessä useiden vaiheiden kautta megakaryosyytiksi, jonka sytoplasma hajoaa kypsyttyään hajoaa tuhansiksi trombosyyteiksi. (Fritsma & Fritsma 2012.)

Kuvio 2 kuvaa trombosyytin rakennetta. Trombosyytit ovat verenkierrossa muodoltaan kiekkomaisia. Niitä peittää tyypillinen lipideistä ja proteiineista koostuva solukalvo. Kalvossa on myös esteröityä kolesterolia ja reseptoreina toimivia proteiinimolekyylejä. Solukalvon alla on aktiinifilamenteista ja mikrotubuluksista koostuva tukiranka. Filamenteja on myös sytoplasmassa, johon soluorganellit ovat levittäytyneet. (Hoffbrand & Moss 2011, 317)



KUVIO 2. Trombosyytin rakenne (Hoffbrand & Moss 2011, 317. Mukailtu).

Trombosyytin solukalvolla on viittäkymmentä erityyppistä reseptoria, joista laboratorio-  
 tutkimusten kannalta tärkeimpiä on lueteltu taulukossa 1. (Fritsma 2015.) GP Ia/IIa on  
 joukko integriinejä, jotka sitoutuvat endoteelin proteiineihin kuten kollageeniin, vitro-  
 nektiiniin, laminiiniin ja fibronektiiniin. Yksi niistä, integriini  $\alpha 2\beta 1$ , sitoutuu endotee-  
 linalaiseen kollageeniin matalan virtaushankauksen olosuhteissa. Toinen kollageeniin  
 sitoutuva reseptori on GP VI. Tärkein adheesioreseptori on GP Ib/IX/V, joka sitoutuu  
 von Willebrandin tekijään korkean virtaushankauksen olosuhteissa, joita esiintyy hius-  
 suonissa ja pikkuvaltimoissa, sekä trombiiniin. Mutaatiot reseptorin eri osissa liittyvät  
 Bernard-Soulierin syndroomaan. (Fritsma 2012, 159)

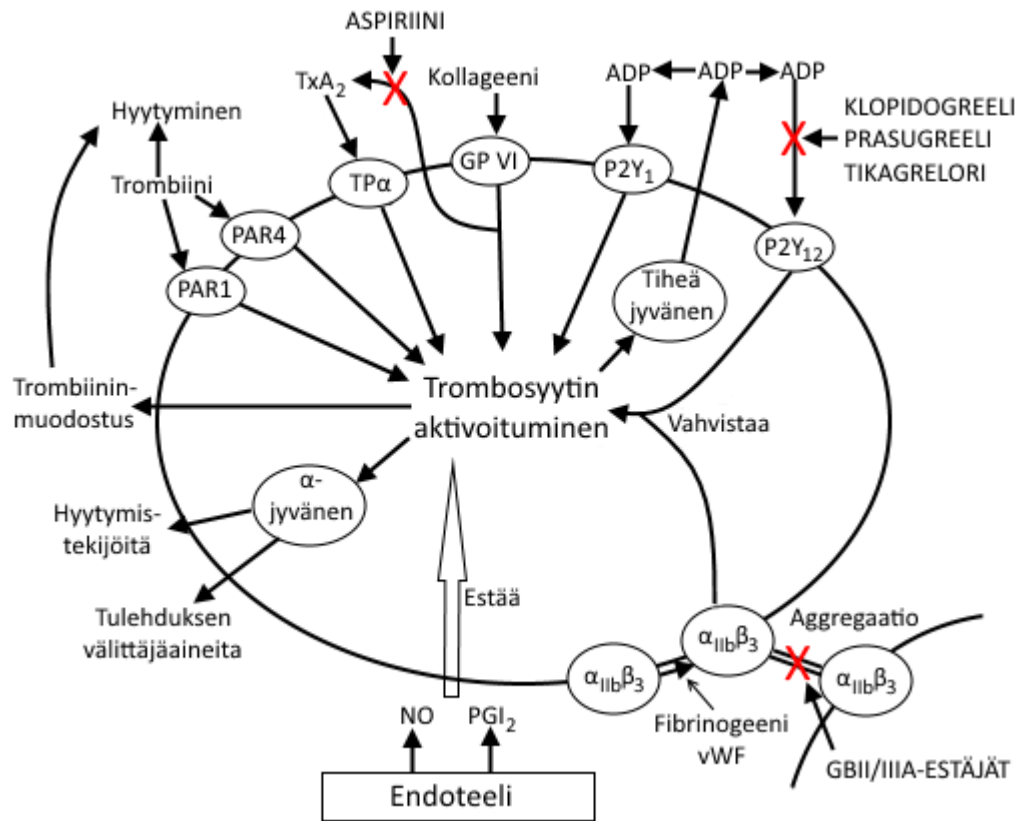
TAULUKKO 1. Trombosyyttien reseptoreita (Fritsma 2015.)

Reseptori	Ligandi
GP Ia-IIa	kollageeni, vitronektiini, laminiini, fibronektiini
GP VI	Kollageeni
GP Ib-IX-V	von Willebrandin tekijä, trombiini
GP IIb-IIIa	von Willebrandin tekijä, fibrinogeeni
PAR-1	Trombiini
PAR-4	Trombiini
P2Y <sub>1</sub>	ADP
P2Y <sub>12</sub>	ADP
TP $\alpha$ ja TP $\beta$	Tromboksaani A <sub>2</sub> (TxA <sub>2</sub> )
$\alpha_2$ -adrenerginen	Adrenaliini

GP IIb/IIIa eli integriini  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 koostuu alayksiköistä  $\alpha$ IIb ja  $\beta$ 3, joita vapautuu  $\alpha$ -granuloista trombosyytin pinnalle, ja jotka muodostavat aktiivisen dimeerin saadessaan signaalin kollageenin sitoutumisesta GP VI -reseptoriin tai von Willebrandin tekijän sitoutumisesta GP Ib/IX/V -reseptoriin. GP IIb/IIIa:n mutaatiot liittyvät Glanzmannin trombastenia -nimiseen verenvuototautiin. GP IIb/IIIa on myös kohdereseptori glykoproteiini-inhibiittoreille, lääkkeille joita annetaan sydämen katetroinnin yhteydessä. (Fritsma 2012, 160.)

Trombiini, trombiinireseptoria aktivoiva peptidi (TRAP), adenosiinidifosfaatti (ADP), adrenaliini, ja prostaglandiinireitin tuote tromboksaani A<sub>2</sub> ovat ligandeja trombosyytin sisäisiin proteiineihin vaikuttaville STR-reseptoreille, jotka aktivoivat trombosyyttejä reaktiona ulkopuolisiin signaaleihin. (Fritsma 2012.)

Trombiini aktivoi trombosyyttejä proteaasin aktivoimien reseptorien PAR-1 ja PAR-4 kautta, tromboksaani A<sub>2</sub> TP-reseptorien ja ADP P2Y-reseptorien kautta. Useat lääkeaineet vaikuttavat P2Y<sub>12</sub>-reseptoreja estämällä ja asetyylilisyylihappo eli aspiriini estää tromboksaani A<sub>2</sub>:n tuotantoa. Terveen endoteelin vapauttama typpioksidi ja prostasykliini PGI<sub>2</sub> kiertävät veressä estäen trombosyyttien aktivaatiota. Kuvio 3 havainnollistaa trombosyytin reseptoreiden ja niihin liittyvien lääkeaineiden vaikutusta. (Grove ym. 2013.)



KUVIO 3. Trombosyytin reseptoreiden ja niihin vaikuttavien lääkeaineiden vaikutus hyytymän syntyyn (Grove ym. 2013. Mukailtu).

#### 4.3. Primäärihemostaasi

Trombosyytit korjaavat adheesiolla eli tarttumisella verisuonen sisäpinnan pieniä vaurioita kuten vanhojen endoteelisolujen hilseilyä. Trombosyytit voivat tarttua suoraan laskimoiden kollageeniin. Hiussuonissa ja valtimoissa, joissa veren virtauksesta aiheutuvat mekaaniset voimat ovat suurempia, von Willebrandin tekijä päällystää ensin vauriokohdan ja muuttaa muotoaan siten että trombosyytit alkavat tarttua siihen GP Ib/IX/V -reseptoreillaan. Kun vaurio on suurempi, trombosyytit myös aggregoituvat eli tarttuvat toisiinsa. (Fritsma 2012, 163.)

Aggregaatiota, eli trombosyyttien tarttumista toisiinsa, välittää GP IIb/IIIa -reseptori. Plasman ja trombosyyttien von Willebrand -tekijä tarttuu tähän reseptoriin nopeassa ja fibrinogeeni hitaassa virtauksessa. (Lassila 2015, 34) Aggregoituvat trombosyytit muuttavat muotoaan ja kasvattavat vajejalkoja. Kalvon fosfolipidit vaihtavat paikkaa muiden molekyylien, etenkin fosfatidylsteriinin kanssa, jotka siirtyvät uloimmalle kerrokselle, muodostaen pinnan, jossa hyytymistekijäkompleksit voivat kokoontua. Adheesion ja

aggregaation yhteydessä tapahtuu sekreetio, eli  $\alpha$ -granuloiden ja tiheiden granuloiden sisällön erityys. Tiheiden granuloiden sisältö vaikuttaa pääasiassa primäärihemostaasin ja  $\alpha$ -granuloiden sisältö sekundaarihemostaasin toimintoihin. (Fritsma 2015.)

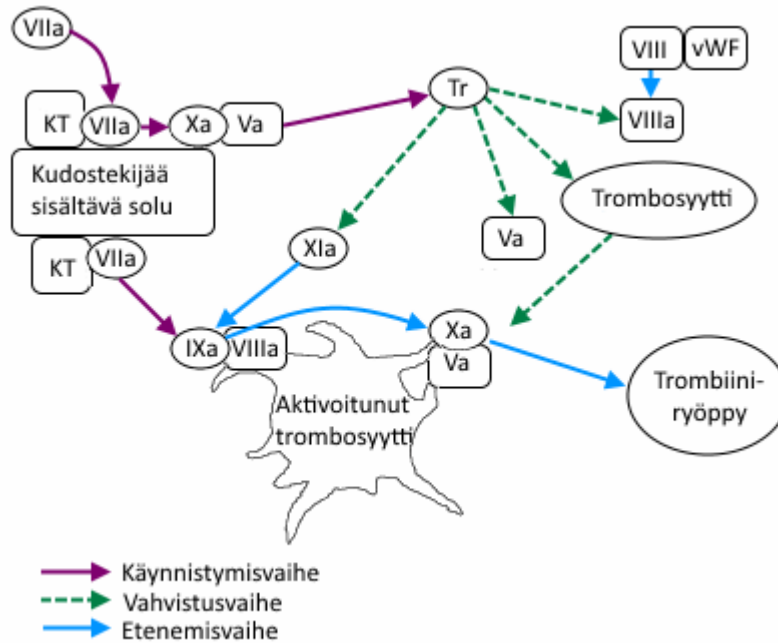
Vasokonstriktio ja trombosyyttitulpan muodostuminen ovat alustava, nopea ja lyhytaikainen reaktio suonivaurioon. Se ei sellaisenaan riitä suuremman verenvuodon tyrehtyttämiseen, vaan trombosyyttitulppaa on vahvistettava fibriniinillä. (Fritsma & Fritsma ym. 2012)

#### **4.4. Sekundaarinen hemostaasi**

Sekundaarinen hemostaasi eli hyytymisjärjestelmä tuottaa entsymaattisen ketjureaktion avulla trombiinia, joka muuttaa fibrinogeenin fibriniiniksi. Fibriniinistä muodostuu hyytymän kiinnittävä verkko. (Lassila 2015, 36; Simioni & Campello 2016, 3)

Soluperustainen malli kuvaa hemostaasia kolmessa, osittain päällekkäisessä vaiheessa. (Kuvio 4.) Käynnistysvaiheessa hyytyminen tapahtuu kudostekijää sisältävien solujen pinnalla. (Simioni & Campello 2016, 7.) Hyytymisen aloittaa solukalvoon sitoutuneen ja suonivaurion yhteydessä paljastuneen ja aktivoituneen kudostekijän vuorovaikutus plasman hyytymistekijä VIIa:n kanssa. Kudostekijää esiintyy verisuonten adventitian fibroblasteissa, suonien seinämän pienissä lihaksissa, verenkierrossa mikropartikkeleina ja muissa soluissa. Hyytymistekijä VII:ää on verenkierrossa aktivoituneena pieninä määrinä, mutta sillä ei ole proteolyttistä aktiivisuutta ellei se pääse kosketuksiin kudostekijän kanssa. (Hoffbrand & Moss 2011, 322-323) Kudostekijän ja hyytymistekijä VIIa:n muodostama kompleksi, ns. ulkoinen tenaasi, aktivoi sekä hyytymistekijä IX:ää että hyytymistekijä X:tä. Muodostunut hyytymistekijä Xa inhiboidaan nopeasti verenkierrossa, mutta osa siitä jää solun pinnalle. Jäljellejäänyt Xa yhdistyy veren hyytymistekijä Va:n kanssa, mikä muodostaa pienen määrän trombiinia. Tämä ei vielä riitä merkittävään fibriniin muodostumiseen. (Simioni & Campello 2016, 9.)





KUVIO 4. Soluperustainen hyytymismalli (Fritsma & Fritsma 2012, 638. Mukailtu).

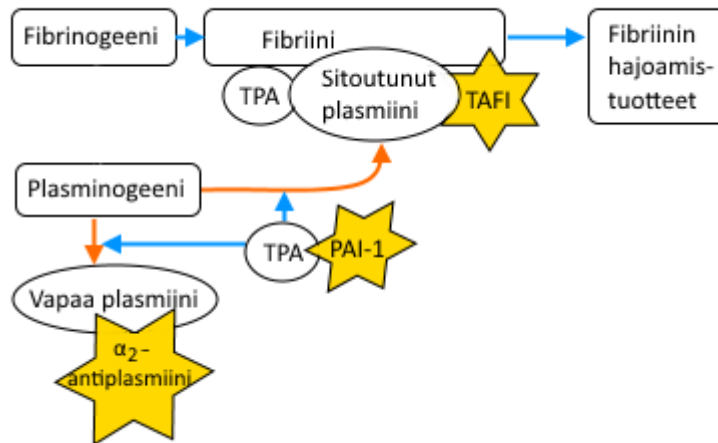
Suonivaurion alueelle, lähelle kudostekijää sisältäviä soluja on kiinnittynyt osittain aktivoituneita trombosyyttejä. Käynnistysvaiheessa syntynyt pieni määrä trombiinia saa nämä trombosyytit aktivoitumaan täysin ja se aktivoi myös kudostekijöitä V, VIII ja XI. Aktivaation aikana trombosyytit vapauttavat  $\alpha$ -granuloistaan pinnalleen osittain aktivoitunutta hyytymistekijää V, joka aktivoituu täysin trombiinin tai hyytymistekijä Xa:n vaikutuksesta. Verenkiertoon suonivaurion yhteydessä päässyt VIII-vWF -kompleksi sitoutuu trombosyytteihin. Trombiini lohkaisee siitä vWF:n irti ja aktivoi VIII:n. VIIIa jää trombosyytin pinnalle. Nyt trombosyytit ovat aktivoituneet ja niillä on myös pinnallaan aktivoituneet kofaktorit V ja VIII. (Simioni & Campello 2016, 9.)

Viimeisessä vaiheessa alkaa laajamittainen trombiinin tuotanto. Tenaasikompleksi (VIIa/IXa) kootaan trombosyytin pinnalla, kun hyytymistekijä IX kohtaa trombosyytin. Koska plasman proteaasi-inhibiittorit eivät estä hyytymistekijä IX:ää, se pystyy kulkemaan trombosyytin pinnalle aktivoitumispaikaltaan, kudostekijää sisältävältä solulta. Tekijöiden IXa/VIIIa muodostamat kompleksit aktivoivat hyytymistekijä X:tä trombosyytin pinnalla, jossa syntynyt Xa voi suoraan muodostaa kompleksin kofaktorinsa Va kanssa. Trombosyytin pinnan Xa/Va -kompleksit pystyvät nyt tuottamaan trombiiniryöpyn, joka riittää muodostaamaan fibriinitulpan. (Simioni & Campello 2016, 9.)

#### 4.5. Fibrinolyysi

Fibrinolyttinen järjestelmä liuottaa fibriniä ja rajaa hyytymisreaktiota suonivaurion alueelle. Fibrini ja trombiini vapauttavat endoteelisoluista fibrinolyysin aktivoivaa plasminogeenin kudosaaktivaattoria TPA (tissue-type plasminogen activator). Plasminogeeni ja TPA tarttuvat fibriniin ja plasminogeeni aktivoituu plasmiiniksi. Fibriniin sitoutumatonta plasmiinia eliminoi  $\alpha_2$ -antiplasmiini, ja vapauttaa TPA:ta neutraloi PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) 1. Trombiinin aktivoima fibrinolyysi-inhibiittori (TAFI) muokkaa fibrinolyysiä lohkaisemalla lysiinitähteet hajoavasta fibrinistä. (Fritsma & Fritsma 2012, 643; Lassila 2015, 39-40; Simioni & Campello 2016, 6)

Kuvio 5 kuvaa fibrinolyysin prosessia.



KUVIO 5. Fibrinolyysi (Fritsma & Fritsma 2012, 642. Mukailtu).

## 5 TROMBOSYYTTIEN FUNKTIOTUTKIMUS PFA-100 - ANALYSAATTORILLA

### 5.1. PFA-100 -laite ja määrittäminen

PFA-100-laite simuloi trombosyyttitulpan muodostumista suonessa, jossa on endoteeli-vaurio (Trombosyytit, funktiotutkimus 2015.) Laite koostuu mikroprosessoriohjatusta laitteesta ja kertakäyttöisestä testikasetista. Käyttäjä pipetoi 0,9 ml kokoverta sitraatti-putkesta kasetin näytekaivoon. Laite vetää näytteen vakuumin avulla teräskapillaariin, josta se menee 150 µm aukon läpi kalvolle, joka on peitetty testikasetista riippuen kollageenilla ja adrenaliinilla (CEPI) tai kollageenilla ja ADP:lla (CADP). Trombosyyttien tarttuminen kalvoon käynnistyy näytteen virtausolosuhteiden korkean virtaushankauksen (shear rate) johdosta, ja sitä välittää GP Ib:n ja GP IIb/IIIa -reseptorien vuorovaikutus von Willebrandin tekijän kanssa. Adheesiosta seuraava trombosyyttien granuloiden sisällön erityis adrenaliinin tai ADP:n läsnäollessa aiheuttavat trombosyyttien aggregaation. Laite tarkkailee virtausnopeuden hidastumista aukon vähitellen tukkeutuksessa ja tallentaa ajan, joka kuluu aukon sulkeutumiseen kokonaan, eli sulkeutumisaikaan. Sulkeutumisaika on tavallisesti 1–3 minuuttia. Jos sulkeutumista ei tapahdu viimeistään viiden minuutin kohdalla, sulkeutumisaikaksi ilmoitetaan yli 300 sekuntia. (Francis 2007, 520; Harrison 2005.)

Sulkeutumisaikaan vaikuttavat useat tekijät. Sulkeutumisaika on sitä pitempi mitä vähemmän potilaalla on trombosyyttejä, mutta normaalin trombosyyttien toiminnan yhteydessä sulkeutumisaika pitenee epänormaalisti vasta trombosyyttimäärän alittaessa  $50 * 10^9/l$ . Sulkeutumisaikaa pidentää myös matala hematokriitti sekä muutokset GP Ib ja GP IIb/IIIa reseptoreissa sekä GP VI-reseptoreissa. Korkea von Willebrandin tekijän taso plasmassa lyhentää sulkeutumisaikaa, mikä voi peittää lievien trombosyyttien toimintahäiriön vaikutusta. Iän ja sukupuolen vaikutus on pieni. Vanhoilla miehillä ja vastasyntyneillä on taipumus lyhyempään sulkeutumisaikaan. Myös vuorokaudenajalla on vaikutusta: sulkeutumisaika on lyhyempi aamulla, mutta asian kliininen merkitys on epäselvä. Näyteputken antikoagulanttipitoisuus vaikuttaa sulkeutumisaikaan, joten pitoisuuden on oltava vakio. (Francis 2007, 522.)

Potilaan trombosyyttimäärä ja hematokriitti on aina mitattava. Jos potilaalla on trombosytopenia tai hematokriitti on liian alhainen (alle 30%), testistä ei saada luotettavaa tulosta. Näytettä ei saa lähettää putkipostilla ja näyte suositellaan tutkittavaksi neljän tunnin kuluessa. Tuloksen tulkinnassa otetaan huomioon tutkimustulosten lisäksi veriarvot, potilaan käyttämät lääkkeet ja vuotoanamneesi. Lievissä häiriöissä tulokset voivat olla normaalit, mikäli näytettä ei ole otettu vuoto-oireisena aikana. Taulukossa 2 on ohjeenmukaiset tulkinnat sulkeutumisaikoille. (Trombosyytit, funktiotutkimus 2015.)

TAULUKKO 2. PFA-100 -sulkeutumisaikojen tulkinta (Trombosyytit, funktiotutkimus 2015.)

CEPI normaali, CADP normaali	Ei lääkevaikutusta, von Willebrandin tautia tai vaikeaa trombosyyttien toimintahäiriötä
CEPI pidentynyt, CADP normaali	Lääkevaikutus, esim. ASA, lievä von Willebrandin tauti tai lievä trombosyyttien toimintahäiriö
CEPI pidentynyt, CADP pidentynyt	Lääkevaikutus, vaikea von Willebrandin tauti tai vaikea trombosyyttien toimintahäiriö.

## 5.2. PFA-100:n käyttö asetyylisalisyylihapon vaikutuksen arviointiin

Asetyylisalisyylihappo (ASA, aspiriini) pidentää huomattavasti sulkeutumisaikaa, joten ASA:n käyttö on yleensä mahdollista todeta PFA-100:lla. (Favaloro 2008, 710). Matalannoksisen asetyylisalisyylihapon hyöty sydän- ja verisuonitautipotilailla on seurausta trombosyyttien syklo-oksygenaasin (COX-1) pysyvistä inaktivoitumisesta, josta seuraa tromboksaani A<sub>2</sub> -tuotannon estyminen. Tromboksaani A<sub>2</sub> on tärkeä trombosyyttien aktivoitumisreitti. ASA:n vaikutus trombosyyttien aktivoitumiseen vaihtelee eri potilailta, ja vasteen puuttumista on kutsuttu aspiriiniresistenssiksi. (Reny, Moerlose, Dauzat & Fontana 2008, 444.) Joillakin potilailla verisuonitautitapahtuma toistuu ASA-hoidosta huolimatta. Potilaan aspiriinivasteen mittaamiseen on kehitetty useita laboratoriokeiteita. PFA-100 -laite on yksi käytetyimpiä niistä. (Crescente ym. 2008.) Reny ym. (2008) kuitenkin huomauttavat, että tromboksaani A<sub>2</sub>:n tuotanto on samaan tapaan estynyt suurimmalla osalla niistäkin joilla on lyhyt PFA-100 CEPI-sulkeutumisaika, joten kyse voi olla jostain muusta tekijästä kuin todellisesta ASA-resistenssistä.

Crescenten ym (2008) systemaattinen kirjallisuuskatsaus kävi läpi PFA-100 -laitteella mitattuun ASA-vasteen puuttumiseen liittyviä artikkeleita ja siihen vaikuttavia kliinisiä ja metodologisia tekijöitä. Lisäksi se selvitti liittyykö PFA-100 -laitteella mitattuun ASA-vasteen puuttumiseen korkeampi riski verisuonitautitapahtumien uusiutumiselle. 53:ssa tutkimuksessa tutkittiin 64:ää potilasjoukkoa, yhteensä 6450 henkilöä, joista 43:lla potilasjoukolla oli ollut verisuonitautitapahtumia ja loppuilla ei. ASA-vastetta mitattiin käyttäen PFA-100 -laitteen CEPI -kasettia. ASA-vasteen puuttumisen mediaaniyleisyydeksi populaatioissa saatiin 27 prosenttia, joka oli samaa luokkaa kuin muilla menetelmillä testattuna. Vasteen puuttuminen oli merkittävästi yleisempää populaatioissa, joilla oli verisuonitautitapahtumia. Se oli myös merkittävästi yleisempää taudin akuutissa kuin kroonisessa vaiheessa. (Crescente 2008.)

PFA-100 -laitteen käyttöön sydän- ja verisuonitautitapahtumien riskin arvioinnissa aspiriinilla lääkityillä potilailla liittyi myös Renyn ym. (2008) systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Siihen sisältyi kahdeksan prospektiivista tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 1127 potilasta, ja seitsemän ei-prospektiivista tutkimusta, joihin osallistui yhteensä 1466 potilasta. Meta-analyysi osoittaa että korkea trombosyyttien jännösreaktiivisuus PFA-100 -laitteella mitattuna aspiriinilla hoidetuilla sydän- ja verisuonitautipotilailla, on yhteydessä iskeemisten tapahtumien uusiutumiseen. Tuloksista ei voida kuitenkaan vielä tehdä varmoja johtopäätöksiä luotettavuutta heikentävien tekijöiden vuoksi: Useimmissa ei-prospektiivisissä tutkimuksissa trombosyyttien reaktiivisuus mitattiin akuutin valtimotromboosin aikana, joka voi lisätä trombosyyttien aktiivisuustiomarkkerien määrää. Lisäksi PFA-100 -sulkeutumisaikojen raja-arvojen ja aspiriinin annoksen vaihtelu tutkimuksissa voi vaikuttaa siihen miten yleiseltä ASA-vasteen puuttuminen näyttää niissä. Se että tarvitsevatko aspiriinilla hoidetut potilaat, joilla on lyhyt PFA-100 sulkeutumisaika, aggressiivisempää trombosyyttiestäjähoitoa, pitää ratkaista prospektiivisessä interventiotutkimuksessa. (Reny ym. 2008.)

Useiden tutkimusten mukaan trombosyytit ovat liian aktiivisia ohimenevän aivoverenkiertohäiriön tai aivoinfarktin jälkeen. Trombosyyttiestäjillä on käyttöä sekundaäripreventiossa potilailla, joilla on aivoverisuonitauti. ASA on perinteisesti ollut eniten määrätty trombosyyttiestäjä sekundaäripreventiossa ohimenevän aivoverenkiertohäiriön jälkeen, mutta suurimmalla osalla potilaista pelkkä ASA-hoito ei riitä estämään verisuonitautitapahtumien uusiutumista. Trombosyyttien toiminnan tutkimisella sekä matalan että korkean virtaushankauksen olosuhteissa kokoveressä voisi olla merkittävä rooli

yksilöllisen antitromboottisen hoidon mahdollistamisessa. Vielä ei voida kuitenkaan perustella trombosyyttiestäjälääkityksen säätämistä yksittäisillä aivoverenkiertohäiriöpotilailla trombosyyttien funktiotutkimusten tai geenimuutosten perusteella muuten kuin tieteellisissä tutkimuksissa. (Lim ym. 2015.)

European Society of Cardiologyn tromboosiryhmän mukaan aspiriinin vaikutuksen testaaminen on monimutkaisempaa ja vähemmän luotettavaa kuin P2Y<sub>12</sub>-reseptoriestäjien vaikutusten. Ei-COX -spesifisten agonistien, kuten ADP:n, adrenaliinin tai kollageenin käytön haittapuoleksi mainitaan aspiriiniresistenssin yliarviointi. Suurin osa ASA:n vaikutusta arvioivista menetelmistä ei ole spesifisiä aspiriinin vaikutukselle, vaan ne heijastavat potilaan yleistä inflammatioitilaa. Nykyinen näyttö ei tue potilaiden aspiriinivasteen seulomista ohitusleikkauksen jälkeen. Yhdistelmähoidossa aspiriiniannoksen tulee olla matala, eikä annoksen säätöä trombosyyttien funktiotutkimuksilla suositella. (Aradi ym. 2014.)

### **5.3. PFA-100:n käyttö von Willebrandin taudin osoittamiseen**

PFA-100 -laitteella on hyvä sensitiivisyys von Willebrandin taudille ja trombosyyttien vakaville toimintahäiriöille. Favaloro vertaa laitteen käyttökelpoisuutta primäärihemostaasin häiriöiden seulontatyökaluna APTT-kokeen käyttöön sekundaarihemostaasin häiriöiden seulonnassa. Kumpaakin käytetään pääasiassa niiden korkean negatiivisen ennustearvon vuoksi. Kummallakaan ei ole käyttöarvoa valikoimattomien preoperatiivisten tapausten seulonnassa. (Favaloro 2008.)

PFA-100:n korkea sensitiivisyys von Willebrandin tekijän poikkeavuuksille on vahvistettu useissa tutkimuksissa ja eri lähestymistavoilla. Tutkimuksissa on käytetty vastaaineita von Willebrandin tekijää vastaan, sulkeutumisaajan korrelaatiota plasman von Willebrandin tekijän kanssa, ja pidentynyttä sulkeutumisaikaa von Willebrandin tautia sairastavilla. Kaikki tyyppin 3 ja suurin osa muiden tyyppien von Willebrand-potilasnäytteistä ovat antaneet pidentyneen sulkeutumisaajan sekä CADP että CEPI-kasetilla. Vaikka PFA-100 -testitulokset ei ole spesifinen millekään taudille, normaali sulkeutumisaika ennustaa vahvasti von Willebrandin taudin puuttumista, ja testiä voidaan käyttää osana protokollaa, jolla tautia diagnosoidaan. (Favaloro 2006a.)

Von Willebrandin taudin hoitoon kuuluu usein hyytymistekijöiden korvaaminen tai desmopressiiniasettaatti (DDAVP) verenvuotojen ehkäisemiseksi. Laboratoriokokeet tehdään ennen hoitoa ja hoidon jälkeisinä ajankohtina. Favaloro arvioi sekä PFA-100 -laitteen että von Willebrandin tekijän kollageeniin sitoutumista tutkivan testin käyttöä tarkoitukseen, ja totesi että molemmat soveltuvat tähän tarkoitukseen, yhdessä tai erikseen. PFA-100 antaa tuloksen nopeasti, kun taas jälkimmäisessä kuluu päiviä. (Favaloro 2006b.)

#### **5.4. PFA-100:n käyttö muihin tarkoituksiin**

Kuuden tutkimuksen meta-analyysissä primäärihemostaasin häiriöiden, mukaanlukien von Willebrandin taudin, diagnosoinnissa CEPI-testin herkkyys oli 83% ja spesifisyys 89%. CADP-testin herkkyys oli 67% ja spesifisyys 86%. Meta-analyysin luotettavuutta rajoittivat tutkimusten puutteet primäärihemostaasin häiriöiden määrittelyssä, sisäänottokriteerien raportoinnissa ja vaihtelevat referenssimenetelmät. Yhden tutkimuksen tulokset poikkesivat huomattavasti muista, mikä vaikutti tuloksia heikentävästi. Tutkimuksen tekijät olivat hyvin varovaisia johtopäätösten suhteen ja peräänkuuluttivat lisää tutkimusta. (Karger ym. 2007.)

Suhteellisen vakavat trombosyyttien toimintahäiriöt, jotka on liitetty trombosyytin kuoren GP IIb/IIIa -reseptoreiden (Glanzmannin trombastenian) tai GP 1b/IX/V -reseptorien (Bernard-Soulierin syndrooma) vajaukseen tai toimimattomuuteen, saavat aikaan huomattavasti pidentyneen sulkeutumisaikaa ja yleensä sulkeutumatta jäämisen sekä CEPI että CADP -kaseteilla. Muiden yleisimpien synnynnäisten trombosyyttien toimintahäiriöiden kohdalla sulkeutumisaikat vaihtelevat, ja ne löytyvät useammin CEPI- kuin CADP -kasetilla. Kun kliininen epäily trombosyyttien toimintahäiriöstä on vahva, on suoritettava koko joukko trombosyyttien funktiotutkimuksia riippumatta siitä onko sulkeutumisaika normaali vai ei. PFA-100 -testi ei nimittäin löydä kaikkia trombosyyttien toimintahäiriöitä, varsinkaan lievempiä sellaisia. PFA-100 tarjoaa kuitenkin nopeita tuloksia ja ennakoit siten aikaisessa vaiheessa mahdollista verenvuoto-ongelmaa. (Hayward ym. 2006, 314)

Favaloron (2008) katsauksessa kaikilla potilailla, joilla oli Bernard-Soulierin syndrooma, oli myös epänormaali sulkeutumisaika, samoin kaikilla paitsi yhdellä potilaista,

joilla oli Glanzmannin trombastenia. Sen sijaan niissä sairauksissa, joissa trombosyyttien toiminnan vaje on lievempi, herkkyys oli huonompi. Sellaisia ovat verihiutalevarastopoolin puutos, ”primary secretion defect”, Hermansky-Pudlakin oireyhtymä, velokardiofasiaalinen oireyhtymä ja Wiskott-Aldrichin oireyhtymä.

Lim ym. (2015) toteavat, että PFA-100 CADP ei ole herkkä klopidoogreelin vaikutuksille. Dovlatova (2015, 153) toteaa, että PFA-100:n sensitiivisyys ei riitä osoittamaan trombosyyttien lieviä, kuten niiden eritykseen liittyviä toimintahäiriöitä, jotka kuitenkin muodostavat merkittävän osan trombosyyttien toimintahäiriöistä.

Gorogin ym. (2015, 324) mukaan PFA-100:aa on käytetty ennustamaan verenvuotoriskiä enimmäkseen sydän- ja munuaisleikkausten yhteydessä. Jotkut tutkimuksista ovat osoittaneet jonkin verran hyötyä PFA-100:n käytöstä tähän tarkoitukseen, mutta suurimmassa osassa lopputulos on ollut negatiivinen.



## 6 TROMBOSYYTTIEN FUNKTIOTUTKIMUS MULTIPLATE-ANALYSAATTORILLA

### 6.1. Multiple electrode aggregometry (MEA) ja Multiplate-analysaattori

Multiplate-analysaattorin käyttämä menetelmä on multiple electrode aggregometry (MEA). Se on yksi monesta trombosyyttien aggregaation mittaamiseen perustuvista menetelmistä. MEA on uudempi sovellus impedanssiaggregometriasta. Impedanssiaggregometriassa elektrodien pinnalle aggregoituvat trombosyytit kasvattavat elektrodien välillä kulkevan vaihtovirran vastusta eli impedanssia. Laite mittaa impedanssin muutosta. MEA:ssa elektrodeja on kahden sijasta neljä. (Toth 2006.)

Laitteella tutkitaan lääkeaineiden vaikutusta trombosyyttien aktivoitumiseen. Analyysi tehdään 0,3 millilitrasta kokoversta kertakäyttöisessä testikyvetissä, jossa on kaksi sensoriyksikköä ja teflonpäällysteinen magneettisekoittaja. Jokaisesta näytteestä tehdään rinnakkaismääritys. Menetelmä hyödyntää aktivoituneiden trombosyyttien taipumusta tarttua vauriokohtaan tai keinotekoisille pinnoille. Adheesio ja aggregaatio tapahtuvat kyvetissä oleville hopeapäällysteisille kuparilangoille. Laite piirtää impedanssikuvaajan, jonka alle jäävää pinta-alaa mitataan yksikköinä, joista käytetään yksinkertaisesti nimitystä unit (U). (Calatzis, Loreth & Spannagl 2007; Multiplate-trombosyyttifunktio tutkimus 2015.)

Adheesio ja aggregoituminen voidaan laukaista kuudella eri laukaisuaineella, joista saadaan yhteensä seitsemän osatutkimusta. Tilaaja voi halutessaan pyytää Fimlab Laboratoriot Oy:ltä vain tarvittavat osatutkimukset. (Multiplate-trombosyyttifunktio tutkimus 2015.)

ASPItest käyttää laukaisuaineen arakidonihappoa (Calatzis ym. 2007). Se mittaa asetyylisalisyylihapon COX1-eston tehoa (Multiplate ASPItest 2015). Arakidonihappo on syklo-oksigenaasien (COX) substraatti. Syklo-oksigenaasi muuntaa arakidonihapon prostaglandiineiksi PGG2 ja PGH2. PGH2:sta muodostuu muun muassa tromboksaani A<sub>2</sub>:ta, jolla on trombosyyttejä aggregoiva vaikutus. (Pelkonen 2009.)

COLtestissä kollageenin sitoutuminen reseptoreihin saa aikaan arakidonihapon tuotantoa, josta COX-entsyymi muodostaa tromboksaani  $A_2$ :ta. COLtest on sensitiivinen mutta vähemmän spesifinen ASA:lle kuin ASPitest. (Calatzis ym. 2007.)

ADPtestissä käytetään laukaisuaineena ADP:ta. ADP sitoutuu  $P2Y_1$ - ja  $P2Y_{12}$ -reseptoreihin. Testillä voidaan mitata trombosyyttien vastetta  $P2Y_{12}$ -estäjiin kuten klopidogreeli. (Multiplate ADPTest 2015.).

ADPtest HS:ssä laukaisuaineena on ADP:n lisäksi prostaglandiini  $E_1$ :ta, joka vähentää  $P2Y_1$ -reseptorien kautta tapahtuvaa trombosyyttien aktivoitumista. Tämän tarkoitus on parantaa testin herkkyyttä. (Multiplate ADPtest HS 2015.)

TRAPtest käyttää laukaisuaineena trombiinireseptoria aktivoivaa peptidiä 6 (TRAP-6). TRAP-6 stimuloi trombosyyttien aktivoitumista ja aggregaatiota trombiinireseptorin PAR-1 välityksellä. TRAP-6:n käyttö trombiinin sijasta mahdollistaa testin tekemisen ilman fibriinin muodostumista. TRAP-6:n aikaansaama trombosyyttien aggregaatio on vähentynyt GP IIb/IIIa -antagonistien käytön tai GPIIb/IIIa -reseptorien puutostilojen yhteydessä. (Multiplate TRAPtest 2015.)

RISTOtestissä ristosestiini muodostaa komplekseja von Willebrandin tekijän kanssa, jotka, jotka sitoutuvat GP Ib:hen ja laukaisevat trombosyyttien aktivaation ja aggregaation. Vähentynyt agglutinaatio ristosestiinin yhteydessä voi viitata von Willebrandin tekijän puutteeseen tai alhaiseen GP Ib -reseptorien määrään, jota voi ilmetä Bernard-Soulierin oireyhtymässä. (Multiplate RISTOtest 2015.)

## **6.2. Valtimoveritulppien lääkehoito**

Valtimotukos on pääasiassa aktivoituneista trombosyyteistä rakentunut tulppa (Mustonen & Puurunen 2012, 707). Valtimotukoksen estoon käytetään ensisijaisesti ns. verihiutaleiden estäjiä, kuten asetyylisalisylihappoa, klopidogreelia, prasugreelia ja tika-greloria. Harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta jokainen sepelvaltimotautipotilas tarvitsee näitä lääkkeitä, ajoittain jopa kahta samanaikaisesti. (Kettunen 2014.)

Klopidogreeli, prasugreeli ja tikagrelori estävät trombosyyttien aggregaatiota estämällä ADP:n tarttumista niiden P2Y<sub>12</sub>-reseptoreihin. (Mustonen & Puurunen 2012.) Lääkkeiden tehossa on havaittu eroja potilaiden välillä. 5-44 %:lla klopidogreelia käyttävistä potilaista lääkkeiden teho heikentynyt. (Kervinen ym. 2011, 637.) On vahvaa näyttöä siitä, että ”alentunut klopidogreelivaste ennustaa suurentunutta kardiovaskulaarikuoleman, sydäninfarktin ja stenttitromboosin vaaraa sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen.” (Klopidogreelivasteen mittaaminen ja ennuste 2011). Uudet verihiutaleiden estäjät kuten prasugreeli ja tikagrelori ovat tehokkaampia, mutta lisääntyneen tehon kääntöpuolelta ne aiheuttavat entistä enemmän vuotokomplikaatioita. (Mustonen & Puurunen 2012, 707)

Jotta sydänleikkaus johtaisi hyvään lopputulokseen, lääkityksessä on tasapainoteltava verenvuotoriskin ja veritulppariskin välillä. Optimaalista tasapainoa ei ole aina helppo löytää, koska riskit voivat vaihdella suuresti potilaiden välillä. Lisäksi antikoagulanttien ja antitromboottisten lääkkeiden vaikutukset eivät ole yhdenmukaisia eri potilailla. (Aradi 2014.)

Trombosyyttien reaktiivisuuden mittaamiseksi on kehitetty useita menetelmiä jotta iskeemisiä ja verenvuotokomplikaatioita pystyttäisiin ennustamaan paremmin. Näytön puutteen vuoksi nykyiset suositukset suosittavat trombosyyttien funktiotutkimuksia vain valikoiduilla potilailla eikä osana kliinistä rutiinia. (Aradi ym. 2015, 221; Mustonen & Puurunen 2012.) Vasteen tutkimisesta voi olla silti joissakin tilanteissa, kuten stenttitromboosin yhteydessä, olla hyötyä. (Mustonen & Puurunen 2012.)

Stenttitromboosi on yksi sepelvaltimoiden pallolaajennuksen vakavimmista komplikaatioista, ja siihen liittyy korkea kuolleisuus. Sepelvaltimostentti asennetaan siten että se kattaa repeytyneen kohdan suonon seinämistä tai itse toimenpiteessä leikataan suonta. Toimenpide aiheuttaa veritulppien muodostusta kahdella tavalla: endoteeli rikkoutuu ja toisaalta verivirtaan asennetaan vierasesine. (Syväne 2008, 32.)

### **6.3. MEA:n käyttö trombosyyttiestäjähoidon räätälöintiin**

Trombosyyttien reaktiivisuuden seuranta klopidogreelihoitoa aikana ADP:tä laukaisuaikoina käytävillä trombosyyttikokeilla on spesifisempi lääkevaikutuksille ja se on

parempi veritulppariskin arvioinnissa kuin aspiriinivasteen mittaamisessa. Saatavilla olevan tiedon perusteella suositeltavat testit trombosyyttieston seurantaan P2Y12-estäjähoidon aikana ovat VerifyNow P2Y12 -testi, Multiplate-laite ADP -kitin kanssa ja VASP-testi. (Aradi ym. 2014.)

MADONNA-tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistamaton tutkimus, joka vertaili kah- ta potilasryhmää, jota hoidettiin kahden eri algoritmin mukaan. Kumpaankin ryhmään sisällytettiin pallolaajennuspotilaita elektiiivisestä pallolaajennuksesta, ST-tason nou- suinfarktista vai akuutista koronaarisyndroomasta. MEA:lla ohjatussa ryhmässä potilas sai klopidogreelia ja trombosyyttien toiminta mitattiin MEA:lla. Potilaat, jotka saivat normaalin vasteen klopidogreeliin, hoidettiin klopidogreelilla, ja muita prasugeelilla. Kontrolliryhmässä potilas sai vain klopidogreelia. Leikkauksen jälkeisenä kuukauden seuranta-aikana stenttitromboosin sai yksi potilas ohjatussa ryhmässä ja seitsemän kont- rolliryhmässä. (Siller-Matula ym. 2013.)

Myöhemmässä tutkimuksessa käytettiin samaa potilasaineistoa kuin MADONNA- tutkimuksessa, mutta seuranta-aika päivitettiin vuoden pituiseksi. Sydäntapahtumien (stenttitromboosi, sydäninfarkti, kuolema) määrä oli kaksinkertainen kontrolliryhmässä. Tutkimusten perusteella hoidon valinta MEA:lla tehdyillä trombosyyttien funktiotutki- muksilla saattaa vähentää sydäntapahtumia lisäämättä verenvuotoriskiä. Tulosten luotet- tavuutta vähensi muun muassa potilaiden satunnaistamattomuus ja sokkouttamatto- muus. (Siller-Matula ym. 2013; Siller-Matula ym. 2015.)

Myös IDEAL-PCI -rekisteritutkimuksessa saatiin positiivisia tuloksia kahdella trombo- syyttiestäjällä tapahtuvan hoidon räätälöinnistä. Toisena trombosyyttiestäjänä käytettiin tietyn algoritmin mukaisesti klopidogreelia, prasugreelia tai tikagreloria riippuen sai- rauden tyypistä ja lääkevasteesta. Toisena trombosyyttiestäjänä käytettiin aspiriinia. Luotettavuutta rajoitti satunnaistamattomuus, kontrolliryhmän puute ja se että otosjouk- ko oli yhdestä sairaalasta. Tutkijat peräänkuuluttivat satunnaistettua, hyvin suunniteltua monikeskustutkimusta luotettavuuden varmistamiseksi. Aikaisemmissa satunnaistetuis- sa tutkimuksissa yhdistelmähoito räätälöinti VerifyNow-laitteella toteutetun trombo- syyttien funktiotutkimuksen avulla ei parantanut lopputuloksia. (Christ ym. 2015.)

#### 6.4. MEA:n käyttö verenvuotoriskin ja verensiirtotarpeen arviointiin

Trombosyyttien lääkinnällinen inhibitio on kaksiteräinen miekka: tromboosiriski vähe-  
nee mutta verenvuotoriski kasvaa. Hoito on luonut tarpeen tunnistaa ne potilaat, joiden  
verenvuotoriski on kasvanut. Hyytymisenestolääkkeitä käyttäviä potilaita varten on laa-  
dittu useita kliinisiin tietoihin perustuvia pisteytysjärjestelmiä, joilla pyritään ennusta-  
maan verenvuotoriskiä. Ne ovat hyödyllisiä populaatiotasolla, mutta eivät kykene kun-  
nolla ennustamaan yksilön verenvuotoa. Toinen haittapuoli niissä on se, että samat teki-  
jät, jotka ennustavat verenvuotoa, ennustavat myös tromboosiriskiä, kuten ikääntyminen  
ja korkea verenpaine. Siksi ne eivät auta antitromboottisten lääkitysten hyötyjen ja hait-  
tojen määrittelemisessä. Lisäksi näitä pisteytysjärjestelmiä ei ole validoitu trombo-  
syyttiestäjiä saavilla potilailla. Trombosyyttien funktiotutkimuksia on käytetty tunnisi-  
tamaan potilaiden trombosyyttien matalaa hoidonaikeista reaktiivisuutta. Kuitenkin mo-  
net potilaat joilla on matala hoidonaikeinen trombosyyttien reaktiivisuus, eivät kärsi  
vakavasta tai edes lievästä verenvuodosta. Trombosyyttien funktiotutkimukset voivat  
olla hyödyllisiä populaation arvioinnissa, mutta ne eivät mahdollista yksittäisen potilaan  
hoidon räätälöintiä hyöty/riski -suhteen optimoimiseksi. Trombiinilla on suuri merkitys  
valtimotrombin muodostuksessa ja hemostaasissa, mutta useimmat trombosyyttien  
funktiotutkimukset eivät kykene arvioimaan trombiinin vaikutusta, koska ne käyttävät  
antikoagulanttivirta. PFA-100, samoin kuin muut trombosyyttien funktiotutkimukset  
eivät ennustaneet verenvuototapahtumia. (Gorog ym. 2015, 323.)

Sydänleikkauksen jälkeinen massiiviverenvuoto ja sitä seuraava verituotteiden annoste-  
lu liittyvät merkittävään kuolleisuuden kasvuun. Verituotteiden antaminen on lisäksi  
yhteydessä huonompiin sydänleikkaustuloksiin. Leikkauksenjälkeinen verenvuoto joh-  
tuu yleensä useista tekijöistä, joista tärkeimpänä pidetään trombosyyttien toimintahäi-  
riötä. Sydän-keuhkokone vaikuttaa suoraan trombosyyttien toimintaan, ja siihen liittyvä  
hepariinin käyttö lisää trombosyyttien aktivoitumisen puutteita. Lisäksi potilailla on  
usein trombosyyttiestäjien jäännösvaikutuksia, jotka edelleen vähentävät trombosyyttien  
aggregaatiota. (Corredor, Wasowicz, Karkouti & Sharma 2015.)

Corredorin ym. (2015) Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä  
MEA-menetelmällä oli korkeat negatiiviset ennustearvot. Verensiirtoalgoritmiin sisälly-  
tettynä menetelmä voi antaa tietoa siitä, että verenvuodolla on kirurginen syy, kun mita-  
tut arvot ovat normaalit. Positiiviset ennustearvot olivat kuitenkin hyvin matalat. Meta-

analyysissä verenhukka oli merkittävästi vähäisempää potilailla, joille tehtiin trombosyyttien funktiotutkimus.

Agarwalin (2016) mukaan trombosyyttien funktiotutkimusten käyttöarvo verensiirtojen yhteydessä ja yleisesti herättää kysymyksiä. Ensinnäkään ei ole olemassa laajoja satunnaistettuja kontrolloituja prospektiivisiä tutkimuksia, jotka vertailevat eri menetelmiä. Toiseksi, näyttö siitä, että leikkausta edeltävä trombosyyttien toiminnan puute olisi yhteydessä leikkauksen jälkeiseen verenvuotoon, on vähäistä. Multiplaten kohdalla näyttöä on kahdesta pienestä yhden keskuksen tutkimuksesta. Kolmanneksi, vähentääkö trombosyyttien siirto trombosyyttitutkimusten perusteella verenvuotoa. Verensiirtoalgoritmit, joihin sisältyy trombosyyttien funktiotutkimus, ovat vähentäneet verenvuotoa, mihin on osassa tutkimuksista liittynyt lisääntynyttä trombosyyttivalmisteiden annostelua.

### **6.5. MEA:n käyttö leikkauksen ajoittamiseen trombosyyttiestäjien käytön yhteydessä**

P2Y<sub>12</sub>-Trombosyyttiestäjien käyttö leikkausta edeltävinä päivinä tuottaa huomattavan lisän verenvuotoriskiін sydänleikkauksen yhteydessä, ja aspiriini suurempina annoksina. American Heart Association suositaa viisi päivää taukoa klopidooreelin käytöstä ja seitsemän päivää prasugreelin käytöstä. Kuitenkin suuri osa leikkaukseen tulevista potilaista on käyttänyt niitä viime päivinä, koska leikkaus ei voi odottaa, tai koska tromboosin riski on niin suuri ettei lääkitystä voi keskeyttää. Vaikutukset trombosyyttien toimintaan eroavat eri potilailla johtuen lääkkeiden eroista, geneettisistä eroista ja erilaisesta hoitomyöntyvyydestä. Olisi siis hyödyllistä tietää onko potilaan trombosyyttien toiminta riittävällä tasolla leikkausta varten. (Agarwal 2016.)

Society of Thoracic Surgeons suositaa leikkausten ajoittamista trombosyyttien toiminnan perusteella. Mahla, Raggam & Tollerin (2014) katsaus käsitteli leikkauksen ajoittamista trombosyyttien funktiotutkimuksen avulla potilailla, jotka saivat kahden trombosyyttiestäjän yhdistelmähoitoa. ASA:a ja P2Y<sub>12</sub>-estäjää. Multiplate-laitetta käyttäneessä tutkimuksessa ADP:tä laukaisuaineena käyttävän testin tulos oli yhteydessä verenvuototapahtumiin potilailla, jotka saivat P2Y<sub>12</sub>-estäjiä viikkoa ennen sydänleikkauksia, negatiivisen ennustearvon ollessa 92%.

Prospektiivisia tutkimuksia kaivataan raja-arvojen määrittämiseksi. Niiden puuttuessa Kong ym. (2014) ovat laatineet kokemukseen perustuvat konsensussuosituksen, joita voidaan käyttää apuna päätettäessä onko potilaan trombosyyttien toiminta riittävää leikkausta varten.

## **6.6. MEA:n käyttö muihin tarkoituksiin**

Dovlatova löysi MEA:n kyvystä löytää perinnöllisiä trombosyyttien toimintahäiriöitä vain kaksi tutkimusta. Sen osoitettiin tunnistavan puutteellista trombosyyttien aggregaatiota potilailla, joilla on Glanzmannin trombastenia. Multiplaten käyttökelpoisuus muiden trombosyyttien toimintahäiriöiden tunnistamisessa ei ole vielä selvää. MEA ei ehkä kykene tunnistamaan lieviä trombosyyttien poikkeavuuksia, mutta asiaa pitäisi tutkia erikseen. (Dovlatova 2015, 154.)

MEA:n käytöstä Von Willebrandin taudin diagnosoimisen löytyi vain yksi tutkimus. Siinä MEA oli yhtä herkkä kuin vertailumenetelmä, mutta menetelmän luotettavuus tulisi varmistaa laajemmissa populaatioissa, joissa esiintyy erilaisia diagnooseja, ja hemostaattisen hoidon jälkeen, koska DDAVP-lääkeaine lisää trombosyyttien aggregaatiota MEA-testissä. (Valarche ym. 2011.)

MEA:a on tutkittu myös hepariinin aiheuttaman trombosytopenian diagnosoinnissa. Hepariinin aiheuttamasta trombosytopeniasta kerrotaan lisää luvussa 8.1. Australialaisessa monikeskustutkimuksessa MEA:n sensitiivisyydeksi saatiin 90,3 % ja spesifisyydeksi 89,0 %. Tulosten on todettu olevan riittävän yhdenmukaisia yleisesti referenssimenetelmänä käytetyn serotonin release assayn kanssa tähänastisissa tutkimuksissa, mutta lisää tutkimusta tarvitaan. (Nagler & Bakchoul 2016.)

## 7 TROMBOELASTOMETRIA

### 7.1. Tromboelastometria ja ROTEM-analysaattori

Traumasta tai leikkauksesta johtuva akuutti verenvuoto aiheuttaa omanlaisiaan muutoksia hyytymisjärjestelmään. Ne vaikuttavat plasman hyytymistekijöihin, trombosyytteihin ja fibrinolyyttiseen systeemiin. Tällaisessa tilanteessa rutiinisti käytettävien hyytymisparametrien kliininen merkittävyys on heikohko. (Calatzis, Görlinger, Spannagl & Vorweg 2016.)

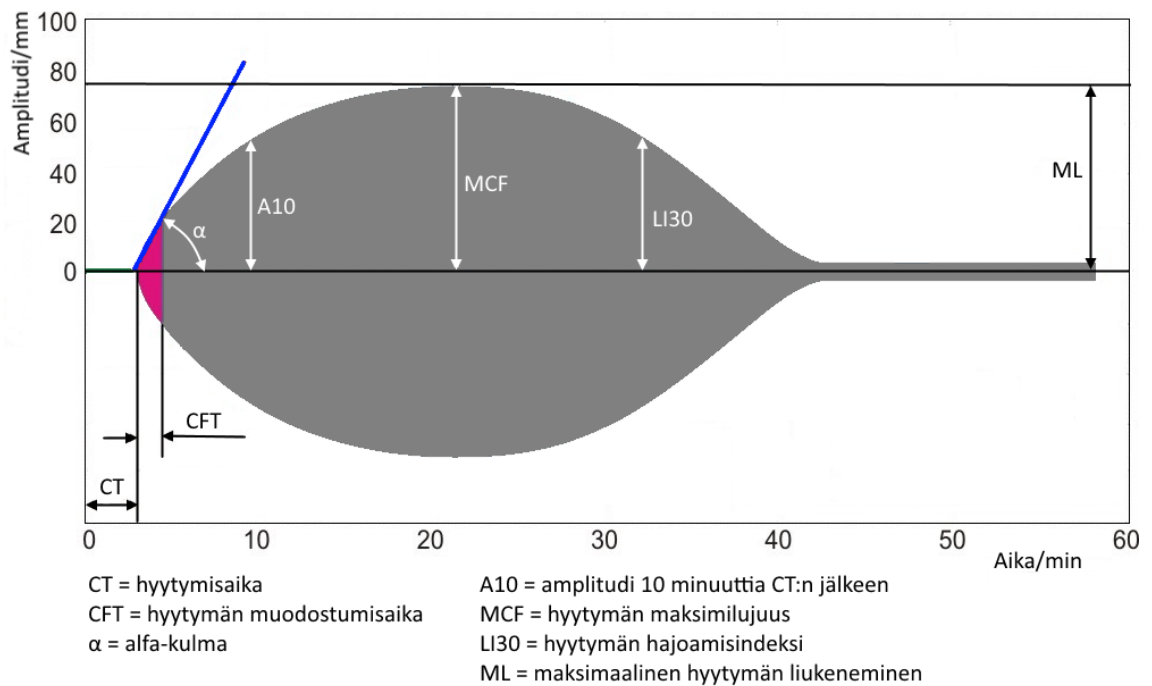
Tavalliset plasmasta mitattavat hyytymiskokeet antavat staattista tietoa, joka yleensä kuvaa vain yhtä hyytymisvaihetta. Tromboelastografialla (TEG) ja tromboelastometrialla (TEM, ROTEM<sup>®</sup>) kuvataan kokoveren viskoelastisia ominaisuuksia veren hyytyessä. Niillä voidaan tutkia yhtä aikaa hyytymän muodostumista, lujuutta ja trombolyyysiä. (Schramko, Suojaranta-Ylinen & Niemi 2009.) Molemmissa menetelmissä kokoverinäyte laitetaan kuppiin, ja sensoripuikko upotetaan näytteeseen. Näytettä pyöritetään kupissa ja näytteen alkaessa hyytyä, tieto näytteen viskositeetin muutoksesta välitetään sensoreista laitteelle. (Abdelfattah & Cripps 2015.) Menetelmillä on sama perusperiaate mutta erojakin on. TEG:issä pyöritetään näytekuppia kun taas ROTEM pyörittää sensoripuikkoa näytteessä. TEG:issä käytetään antikoaguloimatonta ja TEM:issa sitraatilla antikoaguloitua kokoverta. (Schramko, Suojaranta-Ylinen & Niemi 2009.)

Hyytymän laukaiseminen eri laukaisuaineilla antaa tietoa siitä missä hemostaasin osassa häiriö on. ROTEM-analysaattori mahdollistaa neljän eri tavalla muunnellun näytteen yhtäaikaisen tutkimisen. (Schramko ym. 2009.) INTEM käyttää kontaktiaktivaatoreitin eli ns. sisäisen hyytymisreitin aktivaattoreita. Reagenssi sisältää fosfolipidiä ja ellagiinihappoa aktivaattoreina ja tuottaa samankaltaista tietoa kuin aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika eli APTT-koe. EXTEM testaa ns. ulkoista hyytymisreittiä ja käyttää kudostekijäaktivaatiota. Reagenssi sisältää kudostekijää ja tuottaa samankaltaista tietoa kuin protrombiiniaikakoe eli PT. HEPTEM sisältää lyofiolisoitua heparanaasia fraktioimattoman hepariinin neutraloimiseksi, ja sitä käytetään yhdessä INTEM:in kanssa hepariinin vaikutuksen arvioimiseen. APTEM sisältää aprotiniinia fibrinolyysin estämiseksi, ja sitä käytetään yhdessä EXTEM:in kanssa fibrinolyysin arvioimiseen. FIBTEM käyttää aktiinin polymerisaatiota estävää reagenssia, joka estää trombosyyttien osuuden



hyytymän muodostumisesta. Sillä voidaan yhdessä EXTEM:in kanssa tutkia trombosyyttiriippumattomasti fibrinogeenin vaikutusta hyytymän lujuuteen. NATEM:issa ei käytetä aktivaatioainetta, ja sitä käytetään vähän kliinisessä käytössä sen hitauden vuoksi. (Whiting & DiNardo 2014, 230.)

Laitteeseen sisältyvä tietokone piirtää kuvaajan sensoripuikon liikkeen muutosten perusteella ja laskee numeeriset parametrit. Parametrien lisäksi tuloksia voidaan tulkita visuaalisesti kuvaajan muodon perusteella (kuvio 6). (Calatzis ym. 2016.)



KUVIO 6. ROTEM-kuvaaja ja sen parametreja (Calatzis ym. 2016. Muokattu.)

CT (clotting time) eli hyytymisaika tarkoittaa tutkimuksen aloittamisen ja hyytymisen alkamisen välistä aikaa eli fibriinin muodostumisen alkunopeutta. Mittayksikkönä käytetään sekuntia. CT pitenee muun muassa hyytymistekijävajeen tai varfariinihoidon seurauksena ja lyhenee hyperkoagulaatio-tiloissa. CFT (clot forming time) eli hyytymän muodostumisnopeus tarkoittaa aikaa tutkimuksen alusta siihen asti kunnes käyrän leveys on 20 millimetriä. Myös CFT:n mittayksikkö on sekunti. CFT pitenee muun muassa hyytymistekijävajeiden yhteydessä ja lyhenee hyperkoagulaatio-tilojen, kuten hyperfibrinogemian yhteydessä.  $\alpha$ -kulmalla kuvataan hyytymän kehittymisnopeutta, ja siihen vaikuttavat samat tekijät kuin CFT:hen. MCF (maximum clot firmness) tarkoittaa hyytymän lujuutta. Siihen vaikuttavat trombosyyttien ja hyytymistekijöiden, varsinkin fib-

riinin, yhteisvaikutus. LI (lysis index) eli hyytymän hajoamisindeksi kuvaa fibrinolyysiä, ja se voidaan rekisteröidä vaihtelevina ajankohtina. (Schramko ym. 2009, 39.)

## **7.2. Tromboelastometrian käyttö verensiirron ja hemostaattisten interventioiden ohjaamiseen**

Verenvuoto suurempien leikkausten, kuten sydänleikkausten yhteydessä on yleinen ja vaikea kliininen ongelma (Whiting & DiNardo 2014). Verensiirtokäytännöissä on yksilöllistä ja instituutioiden välistä vaihtelua. Jääplasmaa, trombosyyttivalmisteita ja kryopresipitaattia siirretään usein kokemuserusteisesti ilman laboratoriotestausta. Näiden tuotteiden lisäksi hyytymistekijävalmisteita kuten fibrinogeenia, protrombiinikompleksia tai rFVIIa:ta on käytetty hemostaattiseen hoitoon leikkauksen yhteydessä. Tromboelastometrinen testaus on käytännöllinen tapa standardoida paikallisia verensiirtokäytäntöjä. Hemostaattisia interventioita tulee harkita ei-kirurgisen verenvuodon hoitoon epänormaalien tromboelastometristen-tulosten yhteydessä. (Tanaka ym. 2012.)

Cochrane-verkoston systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa arvioitiin tromboelastografiaan tai tromboelastometriaan perustuvan verensiirtostrategian hyötyjä ja haittoja potilailla, jotka kärsivät vakavasta verenvuodosta. Katsaukseen sisältyi yhdeksän satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joissa vertailtiin tromboelastometriaa tai tromboelastografiaa kliiniseen arviointiin ja/tai vaihtoehtoihin laboratoriotutkimuksiin aikuisilla, joille tehtiin sydänleikkaus tai maksansiirto. Tromboelastometrian ja tromboelastografian käytöstä löytyi kahdenlaista hyötyä: ne vähensivät verenvuotoa sekä trombosyyttien ja jääplasman siirron tarvetta. Kuolleisuuteen niillä ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta. Haittavaikutuksia tromboelastometrian tai tromboelastografian käytöstä ei löytynyt. (Afshari ym. 2011.)

Vuonna 2016 tutkijat päivittivät vuonna 2011 tehdyn Cochrane-katsauksen vastaamaan nykyistä tutkimustietoa. Tutkimuksessa selvitettiin edelleen tromboelastografian ja tromboelastometrian käytön hyötyjä ja haittoja verenvuodosta kärsivillä potilailla. Katsaukseen otettiin kaikki satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, jotka vertasivat tromboelastografialla tai tromboelastometrialla ohjattuja verensiirtoja kliinisellä päätöksenteolla ohjattuihin verensiirtoihin, perinteisiin laboratoriotutkimuksiin tai niiden yhdistelmään. Tutkimuksia löytyi 17 kappaletta, joista 15 kelpuutettiin meta-analyysiin. Suu-

rimmassa osassa tutkimuksista potilaille tehtiin sydänleikkaus. Tromboelastografia ja tromboelastometria vähensivät tarvetta punasolujen, jääplasman tai trombosyyttien siirrolle. Eroa ei kuitenkaan löytynyt uusintaleikkausta tarvitsevien potilaiden määrässä, suurissa verenvuototapahtumissa tai massiiveissa verensiirroissa. Kokonaisuutena tromboelastografian tai tromboelastometrian käyttö näytti olevan hyödyllistä hoidon lopputuloksen kannalta. Näytön taso arvioitiin kuitenkin matalaksi, johtuen muun muassa korkeasta vääristymän riskistä tutkimuksissa, heterogeenisestä potilasjoukosta, tapahtumien vähäisestä määrästä ja epätarkkuudesta. (Wikkelsø, Wetterslev, Møller & Afshari 2016.)

Tromboelastografian ja tromboelastometrian käyttö verensiirron ohjaamisessa oli myös yksi Da Luzin ym. (2014) systemaattisen kuvailevan katsauksen tutkimusaiheita. Katsaukseen sisältyi 55 havaintotutkimusta, joista neljässä käsiteltiin näiden menetelmien käyttöä verensiirtotarpeen määrittämiseen. Näyttöä vaikutuksista kuolleisuuteen ei löytynyt. Analyysin luotettavuutta rajoitti satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten puuttuminen sekä tromboelastometrian ja tromboelastometrian suorituksen standardoinnin puute sekä epäyhtenäinen raportointi.

### **7.3. Tromboelastometrian käyttö trauman aiheuttaman koagulopatian osoittamiseen**

Trauman aiheuttamassa koagulopatiassa hemostaasin toiminta häiriintyy pian loukkaantumisen jälkeen. Kuolleisuus trauman aiheuttamaan koagulopatiaan on jopa 50 prosenttia, ja siihen liittyy usein lisääntynyt verensiirron tarve, suurempi elinvaurion ja sepsiksen riski sekä pidentynyt tehohoidon tarve. Trauman aiheuttamassa koagulopatiassa hyytyminen heikkenee joukosta erilaisia ja toisiinsa liittyviä syitä, joita ovat esimerkiksi hypoperfuusio eli vähentynyt verenkierto elimen läpi, jatkuva verenvuoto ja hyytymistekijöiden kuluminen, veren laimeneminen, happamoituminen ja ruumiinlämmön lasku. (Hunt ym. 2015.)

Trauman aiheuttaman koagulopatian hallinta perustuu enimmäkseen perinteisiin hyytymiskokeisiin kuten protrombiiniaika (PT), tromboplastiiniaika (INR), aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT), trombosyyttimäärä ja fibrinogeenimäärä. Monet päivystyspoliiklinikat käyttävät INR:ää ja trombosyyttimäärää koagulopatian määrittämi-

seen, ja ne on sisällytetty moniin suosituksiin, vaikka niiden tueksi ei ole vankkaa näyttöä, ja eräs viimeaikainen systemaattinen katsaus piti APTT:tä ja PT:tä sopimattomana trauman yhteydessä käytettäväksi. Perinteisillä hyytymiskokeilla on myös pitempi vastausaika ja ne osoittavat vain hyytymän muodostuksen alkuvaiheen. (Veigas ym. 2016.)

Cochrane-verkoston systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen löytyi vain kolme kriteerit täyttävää poikkileikkaus- ja tapaus-verrokkitutkimusta, joissa arvioitiin tromboelastometriaa trauman aiheuttaman koagulopatian diagnosoinnissa. ROTEM-laitteen antamaa tulosta verrattiin nykyisin käytössä olevaan testiin, eli protrombiiniajan ja INR-ajan suhteeseen. Tutkimuksissa löytyi hyvin vähän näyttöä tromboelastometrian tarkkuudesta trauman aiheuttaman koagulopatian diagnosoinnissa. Tulosten luotettavuutta heikentävät tutkimusten pieni määrä, referenssimenetelmän puutteet ja ainoastaan yhden ROTEM:in mahdollistaman kokeen suorittaminen. (Hunt ym. 2015.)

Toisessa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa todettiin, että tromboelastometriaa koskeva, traumaan liittyvän tutkimuksen puute on satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten puute ja havaintotutkimusten keskinkertainen laatu. Tromboelastometria saattaa olla rutiinihyytymistutkimuksia parempia varhaisen trauman aiheuttaman hyytymishäiriön ripeään diagnosointiin. Esimerkkejä tällaisista hyytymishäiriöistä ovat alentunut tai lisääntynyt hyytymistaipumus, hyperfibrinolyysi ja trombosyyttien toiminnan häiriöt. Monet poikkeavat löydökset ennustavat massiiviverensiirron tarvetta tai kuolemaa. Ennustearvo ei kuitenkaan ole yhdenmukaisesti rutiinihyytymistutkimuksia parempi. Näyttöä löytyi rajoitetusti siitä että tromboelastometriaan perustuva verensiirtoalgoritmi vähentää verensiirtoja. Tromboelastometriaan perustuva traumapotilaiden resuskitaatio ei ole useimmissa tutkimuksissa yhteydessä matalampaan kuolleisuuteen, mutta sitä pitäisi tutkia satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. (Veigas ym. 2016.)

#### **7.4. Tromboelastometrian käyttö maksasairauksien ja maksansiirtojen yhteydessä**

Rutiinihyytymiskokeita, kuten protrombiiniaika ja INR, käytetään maksasairauksien pisteytysjärjestelmissä ja ennustetyökaluna maksan toiminnan seurannassa akuuttien maksasairauksien yhteydessä. Poikkeamat näissä testeissä tulkitaan myös verenvuoto-  
taipumuksen ja koagulopatian merkiksi maksapotilailla. Ne eivät kuitenkaan ole hyviä ennustamaan verenvuotoa maksasairauksissa, eivätkä tarjoa riittävästi informaatiota

verenvuotojen hallintaan. Käsitukset maksasairauksiin liittyvästä koagulopatiasta ovat muuttuneet viime vuosina, esimerkiksi trombiininmuodostus on säilynyt aiemmin luultua paremmin. Maksapotilaiden hemostaasia pidetäänkin ”uudelleen tasapainottuneena”, mistä osoituksena on myös että yhä useampi potilas, jolla on krooninen maksasairaus, käy läpi leikkauksen tarvitsematta verivalmisteita. Viskoelastiset kokeet ottavat paremmin huomioon hyytymisprosessin eri osien välisen vuorovaikutuksen. Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vakaa krooninen maksasairaus, on normaalit arvot viskoelastisissa testeissä, mikä kyseenalaistaa ennaltaehkäisevän hoidon pelkästään pidentyneen INR-ajan tai pienentyneen trombosyyttimäärän korjaamiseksi. Viskoelastiset kokeet antavat myös lisäinformaatiota esim. akuutin vaiheen proteiinien roolista hyytymän vahvistamisessa, joka voi kompensoida vähentynyttä trombosyyttimäärää. Maksansiirtoihin liittyy kohonnut veritulppariski. Viskoelastiset kokeet saattavat paljastaa lisääntyneen veritulppariskin maksansiirron yhteydessä, vaikka perinteiset hyytymiskokeet näyttäisivät vähentynyttä hyytymistäipumusta. (Mallet 2015.)

### **7.5. Tromboelastometrian käyttö synnytysten yhteydessä**

Rutiinihyytymiskokeet korreloivat heikosti synnytyksenjälkeiseen verenvuotoon liittyvän verenhukan kanssa. Tromboelastometriaan tai tromboelastografian perustuvia algoritmeja on ehdotettu synnytyksen jälkeiseen verenvuotoon liittyvien hyytymishäiriöiden diagnosoimiseen ja hoitoon. Näillä potilailla esiintyy usein fibrinogeenin puutetta ja hyperfibrinolyysiä. Synnytyksenjälkeiseen verenvuotoon liittyvä hyytymishäiriö voi liittyä moneen tekijään, kuten veren laimenemiseen nesteresuskitaation seurauksena, keisarileikkaukseen, lapsivesiemboliaan tai istukan ennenaikaiseen irtoamiseen. (Whiting & DiNardo 2014.)

## 8 HEPARIINITROMBOSYTOPENIATUTKIMUS

### 8.1. Hepariniin aiheuttama trombosytopenia

Hepariniin aiheuttama trombosytopenia (HIT) on hepariinihoidon aiheuttama komplikaatio, joka voi johtaa hengenvaaralliseen laskimo- tai valtimotromboosiin. Sen voi aiheuttaa fraktioimaton hepariini, tai harvemmin, pienimolekyläärinen hepariini. HIT:hen liittyy pienenevät trombosyyttimäärät 5–14 päivää hepariinihoituksesta. HIT:n saavat aikaan potilaan veressä kehittyvät IgG-luokan vasta-aineet trombosyyttien platelet factor 4 (PF4) -proteiinin ja hepariinin muodostamaa kompleksia vastaan. Synetyneet immunokompleksit sitoutuvat trombosyyttien ja monosyyttien Fc-reseptoreihin, ja aikaansaavat niiden aktivoitumista, mikä johtaa hyytymistä edistävien aineiden muodostukseen. (Lee & Arepally 2013, 668.)

HIT:n riskin suuruus on 0,1–1 prosenttia riippuen hepariinin tyypistä ja hepariinihoidon pituudesta (Koskela, Javela & Kekomäki 2010). Vasta-aineita hepariinia vastaan kehittää noin 10 prosenttia muista kuin sydänleikkauspotilaista, ja noin puolet niistä, joiden hoidossa käytetään kehonulkoista verenkiertoa. Osa vasta-aineista kehittäneistä potilaista saa trombosytopenian, joka on yleensä oireeton. Jos HIT johtaa tromboosiin, niin oireet kehittyvät nopeasti. Laskimotromboosi vaikuttaa raajojen syviin laskimoihin, onttolaskimoihin tai aiheuttaa keuhkoembolian. Valtimotromboosi esiintyy yleensä akuutin raajaiskemian muodossa, laajana sydäninfarktina tai aivohalvauksena. (Krzych, Nowacka & Knapik 2015.)

HIT diagnosoidaan kliinisten tietojen ja laboratoriotestien perusteella. Kliinisten tietojen perusteella HIT:n todennäköisyyttä voidaan arvioida 4T-järjestelmän avulla. 4T-järjestelmässä annetaan pisteitä trombosyyttien vähenemisestä, trombosyyttien vähenemisen ajoittumisesta hepariinihoidon suhteen, tukoksesta tai muusta hepariinin haittavaikutuksesta ja muusta mahdollisesta trombosytopenian syystä. Laboratoriotestienä on käytössä useita immunologisia ja funktionaalisia menetelmiä. (Salter ym. 2016.)

## 8.2. PF4/H-PaGIA:n käyttö HIT:n osoittamiseen

4T-testissä 0–3 pistettä merkitsee matalaa riskiä, 4–5 pistettä keskikorkeaa riskiä ja 6 tai enemmän korkeaa riskiä. Nagler & Bakchoul esittävät mallin, jossa immunologinen HIT-testi tehdään, jos potilas saa 4T-pisteytyksestä vähintään neljä pistettä. Positiivinen tulos immunologisessa testissä varmistetaan funktionaalisella testillä. (Nagler & Backhoul 2016.)

Immunologiset testit, kuten platelet factor 4/heparin particle gel immunoassay (PF4/H-PaGIA) ja enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), osoittavat potilaan seerumissa vasta-aineita platelet factor 4 / hepariini -kompleksia vastaan. Funktionaaliset testit osoittavat näiden vasta-aineiden kyvyn aktivoida terveiden luovuttajien seerumia hepariinin läsnäollessa. Funktionaaliset testit, kuten Serotonin Release Assay (SRA) ja heparin-induced platelet aggregation test (PAT) ovat luotettavia, mutta teknisesti vaativia ja aikaavieviä. SRA on sensitiivisempi ja spesifisempi kuin PAT, ja sitä käytetään referenssimenetelmänä monissa laboratorioissa. (Elalamy ym. 2009.)

SRA:n lisäksi toinen laajalti käytetty referenssimenetelmä on heparin-induced platelet activation assay (HIPA). Sekä SRA- että HIPA -menetelmissä käytetään pestyjä trombosyyttejä. HIPA-kokeessa neljän terveen valikoimattoman luovuttajan trombosyyttejä inkuboidaan kuoppalevyllä potilaan seerumissa hepariiniin läsnäollessa. Trombosyyttien aggregoituminen todetaan visuaalisesti. (Nagler & Backchoul 2016.)

Immunologisten HIT-testien pääasiallinen haittapuoli on matala spesifisyys verrattuna funktionaalsiin testeihin. Kun niitä käytetään ainoana testinä, niillä on taipumus yli-diagnosoida HIT:tä, jopa 50% kerroista, mikä johtaa turhaan hepariinihoidon katkaisuun ja hepariinittomien antikoagulanttien aloittamiseen. (Linkins ym. 2015, 597.)

PF4/H-PaGIA on nopeasti ja helposti suoritettava HIT-pikatesti. Se perustuu pylväsaglutinaatiomenetelmään. Testikortissa on näytekaivoja, joissa on geeliä ja IgG-luokan vasta-ainetta. Reagenssina on punaisia polystyreenipartikkeleita päällystettynä ihmisen PF4:llä ja hepariinilla. Seerumia inkuboidaan reagenssin kanssa ja lisätään näytekaivoihin. Sentrifugoinnin jälkeen tuloksia tarkastellaan visuaalisesti. Jos partikkelit pysyvät geelin päällä, tulos on positiivinen, eli vasta-aineita PF4/hepariini-kompleksia vastaan löytyy. Muussa tapauksessa ne painuvat pohjaan. (Bio-rad.)

PF4/H-PaGIA:sta on tehty joukko tutkimuksia, joissa sen sensitiivisyys ja spesifisyys olivat Naglerin & Bakchoulin (2016) mukaan erinomaisia. Linkinsin ym. (2015) tutkimuksessa negatiivinen PaGIA-tulos sulki HIT:n hyvin luotettavasti pois, kun 4T-pisteytyksen tulos oli matala tai keskisuuri todennäköisyys. Kuitenkin Ganzelin, Roven ja Ravehin (2014) retrospektiivisessä tutkimuksessa menetelmä oli luotettava vain niillä potilailla, joilla ei käytetty leikkauksen yhteydessä sydän-keuhkokonetta. Ongelmia sydänkeuhkokoneen käytön yhteydessä oli aikaisemmin havaittu myös toisella yleisesti HIT:n diagnosointiin käytetyllä immunologisella menetelmällä, ELISA:lla (enzyme-linked immunosorbent assay).



## 9 YHTEENVETO TULOKSISTA

Lähdeaineistosta löytyi tukea PFA-100:n käytölle von Willebrandin taudin diagnosoinnissa yhdessä muiden tutkimusten kanssa, sekä trombosyyttien vakavien toimintahäiriöiden, kuten Glanzmannin trombastenian ja Bernard-Soulierin oireyhtymän osoittamisessa. PFA-100:lla saattaa olla kliinistä käyttöarvoa desmopressiiniasetatihoidon ohjaamisessa. Käyttö verenvuotoriskin ennustamiseen leikkausten yhteydessä ei saanut tukea.

PFA-100:n käyttöä ASA-resistenssin osoittamiseenkin on tutkittu. ASA-resistenssille ei ole yhdenmukaista määritelmää. Yleisemmin sillä tarkoitetaan laboratoriokokeissa havaittavaa trombosyyttien aktivoitumista tai sydän- ja verisuonitautitapahtumien ilmaantumista ASA-lääkityksestä huolimatta. Ne voivat korreloida suurissa aineistoissa, mutta ne eivät kuitenkaan ilmene läheskään aina saman potilaan kohdalla. Suosituksissa jopa kehoitetaan erikseen välttämään laboratoriotutkimuksia ASA-hoidon ohjaamiseen. (Mustonen 2010.)

Multiple electrode aggregometry -menetelmän käytöstä yksilöllisen trombosyyttiestäjänhoidon määrittämiseksi p2y<sub>12</sub>-estäjillä on myönteisiä tutkimustuloksia. MEA:lla voidaan onnistuneesti mitata potilaan klopidoagregatiivisuutta, mutta toistaiseksi suosituksissa ei kehoiteta trombosyyttien funktiotutkimusten käyttöä rutiininomaiseen hoidon ohjaamiseen. MEA:a voidaan käyttää osana verensiirron tarvetta arvioivaa algoritmia, mutta trombosyyttien funktiotutkimukset eivät sellaisenaan ennusta hyvin yksilön verenvuotoriskiä. MEA:aa voidaan käyttää apuna trombosyyttiestäjälääkityksen tauon pituuden määrittämisessä ennen leikkausta. MEA:lla voi olla käyttöä Bernard-Soulierin taudin, von Willebrandin taudin ja Glanzmannin trombastenian diagnosoinnissa, mutta tutkimusta on vähän. MEA:a voidaan käyttää myös hepariinin aiheuttaman trombosytopenian tunnistamisessa yhdessä muiden menetelmien kanssa.

Tromboelastometria mittaa hyytymisjärjestelmän tilaa kokonaisuutena. Sille on käyttöä verivalmisteiden tarpeen arvioinnissa ja verenvuodon hoitamisessa, ja se on otettu osaksi verensiirtoalgoritmeja. Se mittaa perinteisiä hyytymistutkimuksia paremmin potilaan hyytymisjärjestelmän tilaa maksasairauksien, maksansiirtojen ja trauman yhteydessä. Sille on käyttöä myös synnytyksiin liittyvän verenvuodon hoitamisessa.

PF/H-PaGIA -pikatesti on helppo ja nopea tapa yhdessä 4T-pisteytysjärjestelmän kanssa poissulkea hepariinin aiheuttama trombosytopenia. Positiiviset tapaukset varmistetaan funktionaalisilla testeillä.

## 10 OPINNÄYTETYÖPROSESSI

Ideaseminaarissa saadussa toimeksiantajan ehdotuksessa aihe oli vielä jäsentymätön ja vaati hiukan rajaamista. Aiheen valintaan vaikutti se, että aihe näytti sopivan hyvin itseenäiseen työskentelyyn, ja se että huomasin siihen liittyvistä teknologioista olevan paljon tutkimuksia. Keskustelussa tuli esiin että toteutustapa voisi olla kirjallisuuskatsaus.

Hain tieteellisiä artikkeleita Tampereen yliopiston ja myöhemmin Helsingin yliopiston lääketieteellisen kirjaston tietokoneelta, joilta on pääsy kaikkiin niihin julkaisuihin, joihin yliopisto on ostanut käyttöoikeuden. Käyttöaiheita koskevan haun tietokannaksi valikoitui PubMed sen laajuuden takia. Oli löydettävä sellaiset hakutermit, jotka antaisivat tulokseksi artikkeleita, jotka koskisivat PFA-100:n, MEA:n, tromboelastometrian ja hepariinitrombosytopenian kliinisiä käyttöaiheita. Se vaati paljon yritystä ja erehdystä, koska artikkeleita oli hyvin runsaasti. Käyttöaihetta tai indikaatiota merkitsevää saana tutkimuksissa ei juurikaan esiintynyt. Kun löysin tutkimuksen, jossa yhtenä tutkimuskysymyksenä oli positroniemissiotomografian käyttöaiheet, sain hieman mallia siihen miten haun voisi toteuttaa (Mujoomdar, Moulton & Nkansah 2010).

Artikkeleiden suuri määrä vaati ankaraa rajaamista – satojen artikkelien läpikäyminen olisi vienyt liikaa aikaa. Kohdistin haut pääasiassa otsikkokenttiin ja hain review-tagilla merkittyjä artikkeleita. Tämä strategia ei kuitenkaan osoittautunut sellaisenaan lopulta riittäväksi, joten lisäsin muita hakuja MEA:n ja hepariinitrombosytopeniatestien osalta. Osassa hakuja käytin myös julkaisuvuotta rajoittimena. Tarkemmat hakulausekkeet on kerrottu taulukossa 3. Sellaisia hakuja ei ole mainittu, jotka eivät antaneet tuloksia. Hylkäyskriteerejä olivat kokotekstin saavuttamattomuus, liittymättömyys PFA-100:n, MEA:n, tromboelastometrian tai hepariinitrombosytopeniatestien käyttöaiheisiin ja muu kuin englannin tai suomen kieli. Käyttöaiheita koskevien artikkelien tiedot ovat liitteissä 1–5. Käyttöaiheet raportoin alaluvuissa, joiden otsikossa on sana ”käyttö”, sekä yhteenvedossa. Muuta tietoa hain vapaamuotoisemmin hematologian kirjoista, suomen- ja englanninkielisistä tieteellisistä artikkeleista sekä tuote-esitteistä.

TAULUKKO 3. Hakulausekkeet ja -tulokset.

Hakusana	Muut ehdot	Tuloksia	Valittu
pfa-100[Title]	review, 2006–2016, full text	8	7
multiple electrode aggregometry[Title]	review, full text	1	0
multiplate[Title]	review, full text	2	1
(multiple electrode aggregometry[Title]) AND glanzmann thrombasthenia[Title]	full text	1	0
((multiple electrode aggregometry[Title/Abstract]) AND percutaneous coronary intervention[Title]) AND antiplatelet[Title]	full text	5	3
(multiplate[Title]) AND von Willebrand disease	full text	1	1
platelet function test*[Title]	review, 2013–2016	21	10
rotem[Title]	review, full text	9	8
(heparin-induced trombocytopenia[Title]) AND laboratory tests[Title]	full text, 2011–2016	1	1
(heparin-induced trombocytopenia[Title]) AND pagia[Title]	full text	2	2

## 11 POHDINTA

Opinnäytetyö esitteli PFA-100 -laitteen ja menetelmän, Multiplate-laitteen ja multiple electrode aggregometry -menetelmän, ROTEM-laitteen ja tromboelastometriamenetelmän sekä PF4/H-PaGIA -pikatestin, sekä arvioi niiden käyttöaiheiden tieteellisiä perusteita kirjallisuushaun pohjalta. Opinnäytetyö esitteli myös hemostaasin ja trombosyyttien toimintaa.

Laitteista ja menetelmistä laadittiin yleisesittely. Kirjallisuushaun tuloksena valikoitui 33 käyttöaiheita koskevaa artikkelia. PFA-100:n soveltuvuutta on tutkittu vuosien varrella varsin moneen tarkoitukseen. Herkin se on osoittamaan verenvuototauteja, joissa trombosyyttien toiminta on heikentynyt merkittävästi, kuten von Willebrandin tauti. ASA-resistenssin mittaaminen on kyseenalaistettu uudemmissa lähteissä. Multiplate-analysaattorilla on suurempi testivalikoima, mutta verenvuototautien osoittamiseen liittyviä tutkimuksia löytyi vain vähän. Laite on suhteellisen uusi ja tulevaisuudessa löytynee lisää näyttöä sen käyttötavoista. Potentiaalia näyttää olevan varsinkin P2Y<sub>12</sub>-reseptoriin kohdistuvien trombosyyttiestäjien vaikutukseen liittyen. Tromboelastometriasta on julkaistu viime vuosina yhä enemmän tutkimuksia, ja se on löytänyt tiensä myös verensiirtoalgoritmeihin. Se saattaa olla rutiinihyytymiskokeita luotettavampi esimerkiksi maksansiirtojen ja trauman yhteydessä. Menetelmä tuottaa potilaan veren hyytymisprosessista paljon tietoa, ja sillekin saattaa löytyä enemmän käyttöaiheita tulevaisuudessa. PF4/H-PaGIA:n etuina hepariinin aiheuttaman trombosytopenian poissulkeamisessa on sen helppokäyttöisyys ja nopeus.

Hemostaasi on monimutkainen järjestelmä, ymmärryksessä on myös tapahtunut muutoksia vuosien varrella. Sen esittämisessä on eroja eri lähteiden välillä, mutta niitä on yhdisteltävä. On haasteellista esittää hemostaasi ja trombosyyttien toiminta riittävän selkeästi ja yksinkertaisesti, jättämättä kuitenkaan pois tarpeellisia yksityiskohtia. Pyrin sisällyttämään opinnäytetyön aihealueen ymmärtämiseksi tarpeelliset asiat ja havainnollistamaan niitä kaavioilla.

Opinnäytetyöprosessi opetti tieteellisten tutkimusten arviointia ja monia englanninkielisiä lääketieteen termejä, kehitti tiedonhakutaitojani ja perehdytti erilaisiin kirjallisuuskatsausten tyypeihin. Aihetta olisi voinut rajata enemmän, jotta se olisi ollut yhtenäis-

sempi, jotta aika olisi riittänyt paremmin ja jotta käyttöaiheet olisi saatu kartoitettua vielä perusteellisemmin. Varsinkin tromboelastometria on sen verran laaja aihe, että käsiteltävää on paljon. Jatkotutkimusaiheena tulisi kysymykseen trombosyyttien funktiotutkimusten käyttö ja niiden vaikutukset hoitoon käytännössä.

## LÄHTEET

Afshari, A., Wikkelsø, A., Brok, J., Møller, A. M. & Wetterslev, J. 2011. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 16 (3).

Aradi, D., Collet, J-P., Mair, J., Plebani, M., Merkely, B., Jaffe, A. S., Möckel, M., Giannitsis, E., Thygesen, K., ten Berg, J. M., Mueller, C., Storey, R. F., Lindahl, B. & Huber, K. 2015. Platelet function testing in acute cardiac care – is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thrombosis and Haemostasis* 113 (2), 221–230.

Aradi, D., Storey, R. F., Komocsi, A., Trenk, D., Gulba, D., Kiss, R. G., Husted, S., Bonello, L., Sibbing, D., Collet, J-P. & Huber, K. 2014. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* 35, 209–215.

Calatzis, A., Loreth, R. & Spannagl, M. 2007. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation. *Luettu* 13.1.2016.  
[http://ecomeds.by/sites/all/docs/Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0\\_07.2007.pdf](http://ecomeds.by/sites/all/docs/Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0_07.2007.pdf)

Calatzis, A, Görlinger, K., Spannagl, M. & Vorweg, M. 2016. ROTEM® Analysis Targeted Treatment of Acute Haemostatic Disorders. *Luettu* 1.10.2016.  
[https://www.rotem.de/wp-content/uploads/2016/08/New-ROTEM\\_analysis-booklet\\_EN\\_oa.pdf](https://www.rotem.de/wp-content/uploads/2016/08/New-ROTEM_analysis-booklet_EN_oa.pdf)

Christ, G., Siller-Matula, J. M., Francesconi, M., Dechant, C., Grohs, K. & Podczeck-Schweighofer, A. 2014. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open* 4 (10). Julkaistu 31.10.2014.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216867/>

Corredor, C., Wasowicz, M., Karkouti, K. & Sharma, V. 2015. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 70, 715–731.

Crescente, M., Di Castelnuovo, A., Iacoviello, L., Vermylen, J., Cerletti, C. & de Gaetano, G. 2008. Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. A systematic review. *Thrombosis & Hemostasis* 99 (1), 14–26.

Da Luz, L. T., Nascimento, B., Shankarakutty, A. K., Rizoli, S. & Adhikari, N. K. 2014. Effect of thrombelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Critical Care* 18 (5), 518.

Dovlatova, N. 2015. Current status and future prospects for platelet function testing in the diagnosis of inherited bleeding disorders. *British Journal of Haematology* 170, 150–161

- Elalamy, I., Galea, V., Hatmi, M. & Gerotziafas, G. T. 2009. Heparin-induced multiple electrode aggregometry: a potential tool for improvement of heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7 (11) , 1932–1934.
- Favaloro, E. J. 2006. Laboratory monitoring of therapy in von Willebrand disease: efficacy of the PFA-100 and von Willebrand factor:collagen-binding activity as coupled strategies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 32 (6), 566–576.
- Favaloro, E. J. 2006a. Laboratory monitoring of therapy in von Willebrand disease: efficacy of the PFA-100 and von Willebrand factor:collagen-binding activity as coupled strategies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006 32 (6), 566–576.
- Favaloro, E. J. 2008. Clinical utility of the PFA-100. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 34 (8), 709–733.
- Francis, J. L. 2007. The Platelet Function Analyzer (PFA)-100. Teoksessa Michelson, A. D. (toim.) *Platelets*. 2. painos. Yhdysvallat: Elsevier, 519-534.
- Fritsma, G. A. 2012. Platelet Production, Structure, and Function. Teoksessa Rodak, B. F., Fritsma, G. A. & Keohane, E. M. (toim.) *Hematology. Basic Principles and Applications*. 4. painos. Yhdysvallat: Elsevier Saunders, 152-171.
- Fritsma, M. G. & Gritsma, G. A. 2012. Normal Hemostasis and Coagulation. Teoksessa Rodak, B. F., Fritsma, G. A. & Keohane, E. M. (toim.) *Hematology. Basic Principles and Applications*. 4. painos. Yhdysvallat: Elsevier Saunders, 626–646.
- Fritsma, G. A. 2015. Platelet Structure and Function. *Clinical Laboratory Science* 28 (2), 125–131.
- Ganzel, C., Rowe, J. & Raveh D. 2014. Platelet factor 4/heparin-particle gel immunoassay (PaGIA) is a weak method for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) evaluation of post cardio-pulmonary bypass surgery patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 38, 314–320
- Gorog, D. A., Otsui, K. & Inoue, N. 2015. Usefulness of Platelet Function Tests to Predict Bleeding With Antithrombotic Medications. *Cardiology in Review* 23 (6), 323–327.
- Grove, E., Hossain, R. & Storey, R. F. 2013. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thrombosis and Haemostasis* 109 (5), 817–824.
- Harrison, P. 2005. The role of PFA-100<sup>®</sup> testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *British Journal of Haematology* 130, 3–10.
- Hoffbrand, A. V. & Moss, P. A. H. 2011. *Essential Haematology*. 6. painos. Iso-Britannia: Wiley-Blackwell.
- Hunt, H., Stanworth, S., Curry, N., Woolley, T., Cooper, C., Ukoumunne, O., Zhelev, Z. & Hyde C. 2015. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 16 (2).



Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S-M., Pietilä, A-M., Jääskeläinen, P. & Liikainen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsenettyyn tietoon. *Hoitotiede* 25 (4), 291–301.

Karger, R., Donner-Banzhoff, N, Müller, H. H., Kretschmer, V., Hunink, M. 2007. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history - a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 18 (4), 249–260.

Kervinen, K., Syväne, M., Airaksinen, J., Halinen, M., Kosonen, P., Kuusisto, J., Laine, M., Lammintausta, O., Lepäntalo, A., Mustonen, P., Niemelä, M., Pietilä, M., Tierala, I. & Vikman, S. 2011. Sepelvaltimotautipotilaan antitromboottinen hoito. *Suomen lääkirilehti* 66 (8), 635–642.

Kettunen, R. 2014. Valtimotukoksia estävät lääkkeet. *Duodecim. Evidence-Based Medicine Guidelines*. Julkaistu 16.6.2014. [http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p\\_artikkeli=syd00127](http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p_artikkeli=syd00127)

Kong, R., Trimmings, A., Hutchinson, N., Gill, R., Agarwal, S., Davidson, S. & Arcari, M. 2015. Consensus recommendations for using the Multiplate(®) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *International Journal of Laboratory Hematology* 37(2), 143–147.

Krzych Ł. J. & Nowacka, E. Knapik, P. 2015. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 47 (1), 63–76.

Lassila, R. 2015. Veren hyytyminen ja fibrinolyysi. Teoksessa Porkka, K., Lassila, R., Remes, K. & Savolainen, E-R. (toim.) *Veritaudit*. 4. painos. Helsinki: Duodecim.

Lee, G. M., Arepally, G. M. *Hematology 2013*. Heparin-induced thrombocytopenia. American Society of Hematology. Education Program. 668–674.

Lim, S. T., Coughlan, C. A., Murphy, S. J. X., Fernandez-Cadenas, I., Montaner, J., Thijs, V., Marquardt, L. & McCabe, D. J. H. 2015. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature, *Platelets*, 26 (5), 402–412.

Mallett, S. V. 2015. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 41 (5), 527–537.

Mujoomdar, M., Moulton, K. & Nkansah, E. 2010. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Multiplate ADPtest. Päivitetty 20.05.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/adp-test.html>

Multiplate ASPItest. Päivitetty 20.5.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/aspi-test.html>

Multiplate COLtest. Päivitetty 20.5.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/col-test.html>

Multiplate prostaglandin E1 reagent. Päivitetty 20.5.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/prostaglandin-e1-reagent.html>

Multiplate RISTOtest. Päivitetty 20.5.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/risto-test.html>

Multiplate TRAPtest. Päivitetty 20.5.2015.

<http://www.cobas.com/home/product/hemostasis-testing/trap-test.html>

Multiplate-trombosyyttifunktio tutkimus. 2015. Fimlab Laboratoriot Oy. Ohjekirja. Päivitetty 8.10.2015.

[http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu\\_id=194;setid=8729;id=13545](http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=8729;id=13545)

Mustonen, P. 2010. ASA-resistenssi – kliininen ongelma? *Duodecim* 126, 468–469.

Mustonen, P. & Puurunen, M. 2012. Mitä jokaisen lääkärin olisi hyvä tietää uusista antitromboottisista lääkkeistä. *Duodecim* 128 (7), 707–718.

Mäkelä, J. & Mäntylä, E. 2016. ROTEM-hyytymistutkimuksen käyttöaiheet ja vaikutukset potilaan hoitoon TAYS:ssa. Bioanalyttikokoulutus. Tampereen ammattikorkeakoulu. Opinnäytetyö.

Nagler, M. & Bakchoul, T. 2016. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis* 116 (5), 823–834.

Pelkonen, O. 2009. Miksi asetyylisalisyylihapolla on niin monia vaikutuksia ja käyttökohteita? *Duodecim* 125 (22), 2433–2439.

Reny, J-L., De Moerloose, P., Dautat, M. & Fontana, P. Use of the PFA-100 TM closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 6 (3), 444–450

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja.

Salonen, J. 2013. Verenvuotohäiriöt. Lääkärikirja *Duodecim*. Julkaistu 11.11.2013.

[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00098](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00098)

Salter, B. S., Weiner, M. M., Trinh, M. A., Heller, J., Evans, A. S., Adams, D. H. & Fischer, G. W. 2016. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of American College of Cardiology* 67 (21), 2519–2532.

Schramko, A., Suojaranta-Ylinen, R. & Niemi, T. 2009. Tromboelastografia ja sen käyttö sydänkirurgiassa. *Finnanest* 42 (1), 38–42.

Siller-Matula, J. M., Franesconi, M., Dechant, C., Jilma, B., Maurer, G., Delle-Karth, G., Gouya, G., Ruzicka, K., Podczeck-Schweighofer, A. & Christ, G. 2012. Personal-

ized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. *International Journal of Cardiology* 167 (5), 2018–2023.

Siller-Matula, J. M., Gruber, C., Fransesconi, M., Dechant, C. & Jilma, B, Delle-Karth, G., Grohs, K., Podczek-Schweighofer, A. & Christ, G. 2015. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical Science* 128, 121–130.

Simioni, P. & Campello, E. 2016. Pathophysiology of Coagulation. Teoksessa Ranucci, M. & Simioni P. (toim.) *Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage. A Manual for Diagnosis and Treatment*. Sveitsi: Springer.

Syvänne, M. 2008. Stentitromboosi. *Sydänääni* 19 (2A), 32–34.

Tanaka, K. A., Bolliger, D., Vadlamudi, R. & Nimmo, A. 2012. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 26 (6), 1083–93.

Tóth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H. & Siess, W. 2006. Multiple electrode aggregometry: A new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and Haemostasis* 96 (6), 781–788.

Trombosyytit, funktiotutkimus. 2015. Fimlab Laboratoriot Oy. Ohjekirja. Päivitetty 27.05.2015.

[http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu\\_id=194;setid=6324;id=13139](http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6324;id=13139)

Wahlbeck, K. 2007. Cochrane-katsausten pätevyys. Kliinikolle tarjolla laadukasta ja tarkkaa putkinäköä? *Duodecim* 123, 245–7.

Valanne, A. 2016. Uudet hyytymistutkimukset. Luettu 29.11.2016. [http://pirkanmaa-bioanalyttikoliitto-fi-bin.directo.fi/@Bin/0d6d9b7e868e9868620c15a50cbf2764/1480408963/application/vnd.ms-powerpoint/129673/Rotem-ja%20Multiplate%20esitys\\_12032016.ppt](http://pirkanmaa-bioanalyttikoliitto-fi-bin.directo.fi/@Bin/0d6d9b7e868e9868620c15a50cbf2764/1480408963/application/vnd.ms-powerpoint/129673/Rotem-ja%20Multiplate%20esitys_12032016.ppt)

Valarche, V., Desconclois, C., Boutekedjiret, T., Dreyfus, M. & Proulle, V. 2011. Multiplate whole blood impedance aggregometry: a new tool for von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9, 1645–1683

Veigas, P. V., Callum, J., Rizoli, S., Nascimento, B., & da Luz, L. T. 2016. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. Julkaistu 3.10.2016. <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-016-0308-2>

Whiting, D. & DiNardo, J. A. 2014. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American Journal of Hematology* 89 (2), 228–232.

Wikkelsø, A., Wetterslev, J., Møller, A. M. & Afshari, A. 2016. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 22 (8).

## LIITTEET

## Liite 1. PFA-100:aan liittyvät artikkelit

1 (3)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Crescente ym. 2008. Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. A systematic review.	Selvittää kliinisiä ja metodologisia tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa aspiriinin hoitovasteen puuttumiseen sekä sen mahdollista yhteyttä verisuonitauteihin liittyviin lopputuloksiin.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus 53 tutkimuksesta (n = 6450), jotka arvioivat lääkettä aspiriiniin PFA-100 -laitteen avulla.	Aspiriiniresistenssin mediaaniprevalenssi tutkimuspopulaatioissa oli 0,27. Aspiriiniresistenssi oli yleisempää akuuttien verisuonitapahtumien yhteydessä. Tutkimusten, joiden tarkoitus on standardoida PFA-100 -laitteen kliinistä käyttöä, tulisi erotella terveet ja verisuonitauteja sairastavat sekä jälkimmäisten kohdalla tulisi erotella akuutit ja krooniset tilat. Diabeetikoita tulisi käsitellä myös erillisenä ryhmänä.
Favaloro 2006a. Laboratory monitoring of therapy in von Willebrand disease: efficacy of the PFA-100 and von Willebrand factor:collagen-binding activity as coupled strategies.	Arvioida von Willebrandin taudin hoidon laboratorioseurantaan painottaen PFA-100:n ja vWF:CB - tutkimuksen yhdistelmän mahdolliseen hyötyyn.	Kirjallisuuskatsaus.	Sekä PFA-100:aa että vWF:CB:tä voidaan käyttää DDAVP-hoidon seurantaan von Willebrandin taudissa.
Favaloro 2006b. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review.	Arvioida viimeaikaisia löydöksiä liittyen von Willebrandin taudin tunnistamiseen ja kuvata PFA-100 - tutkimuksen hyötyjä ja rajoituksia siinä.	Kirjallisuuskatsaus.	PFA-100:lla on jonkin verran käyttöarvoa von Willebrandin tekijän toimintahäiriön tai puutteen tai trombosyyttien toimintahäiriön kliinisessä tutkimuksessa. Negatiivinen tulos ennustaa vahvasti vakavan von Willebrandin taudin puuttumista. Artikkelissa esitetään algoritmia von Willebrandin taudin seulontakäytännöksi.

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Favaloro 2008. Clinical utility of the PFA-100.	Arvioida PFA-100 -laitteen historiaa ja sen käyttötarkoituksia.	Kirjallisuuskatsaus.	<p>PFA-100:lla on hyvä sensitiivisyys von Willebrandin taudille ja vakaville trombosyyttien toimintahäiriöille, mutta huono spesifisyys millekään tietylle häiriölle.</p> <p>PFA-100 on seulontatyökalu eikä sitä voida käyttää korvaamaan diagnostisia kokeita primäärihemostaasin häiriöissä.</p>
Hayward ym. 2006. Platelet function analyzer (PFA)-100 -closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function.	Luoda katsaus informaatioon PFA-100 -testistä ja laatia suosittukset PFA-100 -sulkeutumisaikojen käytöstä kliinisissä laboratorioissa.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus.	<p>Näyttö PFA-100 -sulkeutumisaajoista synnynnäisissä trombosyyttien toimintahäiriöissä viittaa siihen että testillä ei ole riittävää sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä jotta sitä voitaisiin käyttää niiden seulonnassa. Normaali sulkeutumisaika voi sulkea pois sellaisia sairauksia kuin Glanzmannin trombasthenia, Bernard-Soulierin syndrooma ja von Willebrandin tauti.</p>
Karger ym. 2007. Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history - a systematic review and meta-analysis.	Arvioida PFA-100 -laitteen diagnostista suoriutumista primäärihemostaasin häiriöiden löytämisessä potilailla, joilla on verenvuototai-pumus.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Kirjallisuuskatsaukseen sisältyi 36 ja meta-analyysiin 6 tutkimusta.	<p>EPI/ADP -testin yhdistetty painotettu sensitiivisyys ja spesifisyys primäärihemostaasin häiriöiden löytämisessä oli 82,5/66,9 %.</p> <p>83:lla / 75:llä prosentilla potilaista, joilla on positiivinen EPI/ADP -testitulos, on primäärihemostaasin häiriö.</p> <p>88:lla/79:llä prosentilla niistä joilla on negatiivinen EPI/ADP -testitulos, ei ole primäärihemostaasin häiriötä.</p> <p>Rooli lääkehoitojen seurannassa jäi avoimeksi.</p>

## 3 (3)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Reny, De Moerlose, Dauzat & Fontana 2008. Use of the PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis.	Tutkia PFA-100 EPI-testin lyhyen sulkeutumisaikan kliinistä ennustearvoa aspiriinilla hoidetuilla sydän- ja verisuonitautipotilailla.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi, johon sisältyi 7 havainnoivaa tutkimusta ja 8 prospektiivistä tutkimusta.	Lyhyt sulkeutumisaika PFA-100 EPI -testissä yhdistyy iskeemisten tapahtumien uusiutumiseen aspiriinilla hoidetuilla sydän- ja verisuonitautipotilailla.

## Liite 2. MEA:an liittyvät artikkelit

1 (1)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Christ ym. 2014. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry.	Arvioida kahdella trombosyyttiestäjällä tapahtuvan hoidon räätälöinnin kliinistä hyötyä pallolaajennuspotilailla.	1008 peräkkäisen pallolaajennuspotilaan trombosyyttiestäjähoitoa säädettiin trombosyyttien toimitatutkimuksen (MEA) perusteella.	Lääkityksen säätäminen trombosyyttien toimintatutkimuksen perusteella vähensi varhaisia veritulppia lisäämättä verenvuotoa.
Kong ym. 2015. Consensus recommendations for using the Multiplate(®) for platelet function monitoring before cardiac surgery.	Tarjota kliiniseen kokemukseen perustuvia suosituksia trombosyyttien toiminnan seurannasta Multiplate-laitteella verensiirtojen tarpeen ennustamiseksi leikkauksen yhteydessä ja yksilöllisten odotusajan määrittämiseen P2Y12-estäjien keskeyttämiseen ennen sydänleikkausta.	Kliiniseen kokemukseen perustuvat arviot.	Prospektiivisia tutkimuksia tarvitaan sellaisten raja-arvojen laatimiseksi, jotka kertovat riittävän trombosyyttien toiminnan leikkaukselta varten. Niiden puuttuessa kirjoittajat ovat laatineet suositukset käytettäväksi kliiniseen kokemukseen perustuvina referensseinä.
Siller-Matula ym. 2012. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study.	Selvittää parantaako trombosyyttien toimintatutkimukseen perustuva trombosyyttiestäjillä tapahtuvan hoidon säätäminen hoidon lopputulosta.	Prospektiivinen tutkimus vertasi kahta potilasryhmää, joille oli tehty pallolaajennus, ja jotka saivat klopido-greeliä veritulpan uusiutumisen ehkäisemiseksi. Toisen ryhmän lääkitystä muutettiin, jos lääkevastetta MEA:lla mitattuna ei ollut.	Lääkityksen säätäminen trombosyyttien toimintatutkimuksella paransi hoidon tehoa vähentämättä turvallisuutta.
Siller-Matula ym. 2015. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention.	Selvittää parantaako trombosyyttien toimintatutkimukseen perustuva trombosyyttiestäjillä tapahtuvan hoidon säätäminen hoidon lopputulosta.	MADONNA-tutkimuksen (Siller-Matula ym. 2012) seuranta-aikaa jatkettiin 12 kuukauden pituiseksi.	Trombosyyttien toimintatutkimukseen perustuva lääkityksen säätäminen paransi hoidon tehoa lisäämättä verenvuotokomplikaatioita.
Valarche ym. 2011. Multiplate whole blood impedance aggregometry: a new tool for von Willebrand disease.	Verrata Multiplate-analysointia muihin menetelmiin von Willebrandin taudin osoittamisessa.	Testattiin 30 tervettä ja 30 vWD-diagnoosin saanutta	Multiplate oli yhtä herkkä kuin LTA-menetelmä.

## Liite 3. Trombosyyttien funktiotutkimuksiin liittyvät artikkelit

1 (4)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Agarwal. 2016. Platelet function testing in cardiac surgery.	Tarkastella eniten tutkittuja trombosyyttien toimintaa mittaavia analysaattoreita ja näyttöä niiden käyttöarvosta sydänleikkausten yhteydessä ja vaikutuksesta verenhukkaan.	Kirjallisuuskatsaus.	Trombosyyttien testaus point-of-care -menetelmillä on yhä luotettavampaa. Trombosyyttien toiminnan tutkimisen osana verensiirtoalgoritmia on todistettu vähentävän verenvuotoa. Lisää tutkimusta tarvitaan sen todistamiseksi, että trombosyyttien toimintatutkimukset parantavat lopputuloksia.
Aradi ym. 2014. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention.	Laatia konsensus-suositukset trombosyyttien toimintatutkimusten metodologiasta, arvioinnista ja kliinisestä tulkinnasta sepelvaltimon ohitusleikkauspotilaiden hoidosta.	Kirjallisuuskatsaus. European Society of Cardiologyn tromboosityöryhmä arvioi saatavilla olevan näytön ja sen kliinisen relevanssin.	Valituilla potilailla, joilla on suuri tromboosin tai verenvuodon riski suositelluilla P2Y <sub>12</sub> -inhibiittoreilla, trombosyyttien toimintatutkimukset voivat auttaa päätöksenteossa. Trombosyyttien toimintatutkimuksilla on matalan tason suositus johtuen riittävän ko-koisisten satunnaistettujen kontrollitutkimusten puutteesta pallolaajenuspotilailla.
Corredor, Wasowicz, Karkouti & Sharma 2015. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis.	Tutkia trombosyyttien toimintatutkimusten kykyä ennustaa verenhukkaa ja verensiirron tarvetta sydänleikkauspotilailla ja selvittää että parantaako niiden käyttö verensiirronhallinta-algoritmeissa hoidon lopputuloksia.	Systemaattiseen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Kirjallisuuskatsaukseen sisältyi 30 havaintotutkimusta ja meta-analyysiin 9 satunnaistettua kontrollotutkimusta.	Trombosyyttien toimintatutkimusten sisällyttäminen verensiirronhallinta-algoritmeihin on yhteydessä verenhukan ja verivalmisteiden tarpeen vähenemiseen sydänleikkauspotilailla.



Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Dovlatova 2015. Current status and future prospects for platelet function testing in the diagnosis of inherited bleeding disorders.	Vetää yhteen vakiintuneet trombosyyttien toimintatutkimukset, joita käytetään perinnöllisten trombosyytti-poikkeavuuksien diagnosointiin aikuisilla ja lapsilla, ja käsitellä tähän tarkoitukseen sopivia uusia menetelmiä sekä kehitystarpeita.	Kirjallisuuskatsaus.	Perinteisesti käytettävät trombosyyttien toimintatutkimukset LTA ja lumiaggregometri ovat työläitä ja monivaiheisia eivätkä silti löydä kuin osan trombosyyttien toimintahäiriöistä. Seulontakokeet vuotoaika ja PFA-100 eivät ole riittävän sensitiivisiä ja spesifisiä. Tarvitaan helppokäyttöisiä, standardoituja ja validoituja menetelmiä niiden potilaiden valitsemiseksi, jotka testataan tarkemmin laboratoriossa.
Janssen & ten Berg 2013. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy.	Luoda katsaus käytetyimpiin trombosyyttien toimintatutkimuksiin ja nykyiseen näyttöön verihitale-estäjähoiton räätälöinnistä koronaariangioplastia-potilailla.	Kirjallisuuskatsaus.	Nykyisen näytön perusteella trombosyyttien reaktiivisuuden tutkimisella ei ole paikkaa kliinisessä rutiinissa niiden pallolaajennuspotilaiden hoidossa, joilla on vakaa sepelvaltimotauti. Matala hoitovaste P2Y <sub>12</sub> -estäjiin on yhteydessä kohonneeseen veritulpariskiin, mutta tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu olevan hyötyä verihitale-estäjähoidon säätämisestä.
Janssen., ten Berg, & Hackeng 2014. The use of platelet function testing in PCI and CABG patients.	Katsaus käsittelee trombosyyttien toimintatutkimusten käyttöä valtimoveritulppien ja verenvuototapahtumien ennustamisessa potilailla, joille on tehty pallolaajennus tai sepelvaltimon ohitusleikkaus.	Kirjallisuuskatsaus.	Trombosyyttien toimintatutkimukset voivat ennustaa valtimoveritulppia ja verenvuototapahtumia pallolaajennuspotilailla. Vielä ei ole tarpeeksi näyttöä trombosyyttien toimintatutkimusten rutiinikäytössä pallolaajennuspotilaiden hoidon ohjaamisessa. Trombosyyttien toimintatutkimuksia voidaan käyttää verenvuodon ennustamiseen sekä verensiirtojen ohjaamiseen ohitusleikkauspotilailla.

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
<p>Lim ym. 2015. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature</p>	<p>Koota kaikki saatavilla oleva tieto trombosyyttien toiminnasta aivoverenkiertohäiriöpotilailla, erityisesti niillä, joita on hoidettu aspiriinilla, dipyridamolilla tai klopidogreelilla.</p>	<p>93 artikkelin systemaattinen kirjallisuuskatsaus</p>	<p>Trombosyyttien korkean hoidon aikaisen reaktiivisuuden arvoiminen voisi näytellä tärkeää roolia hoidon räätälöimisessä CVD-potilailla. Kuitenkaan tällä hetkellä ei voida perustella trombosyyttiaggregaation estäjien annoskoon rutiinomaista säätämistä TIA- tai aivoinfarktipotilailla trombosyyttivasteen mittauksen perusteella.</p>
<p>Mahla, Raggam &amp; Toller 2013. Platelet function testing to time surgery in patients on dual antiplatelet therapy?</p>	<p>Katsauksen tarkoitus on antaa yleiskuva nykyisestä P2Y<sub>12</sub>-reseptorivälitteisestä trombosyyttien estolääkityksestä ja leikkaukseen liittyvästä verenvuodosta sekä trombosyyttien toimintatutkimuksen mahdollisesta roolista leikkauksen ajoittamisessa.</p>	<p>Katsausartikkeli, jossa käydään läpi eurooppalaisen ja yhdysvaltalaisen asiantuntijaorganisaation suositukset liitetyen hoitoon P2Y<sub>12</sub>-estäjillä ja leikkauksen ajoittamiseen sekä neljä asiaan liittyvää tutkimusta.</p>	<p>Leikkausta edeltävä trombosyyttien toiminnan tutkimus voi auttaa leikkauksen ajoittamisessa erityisesti niillä potilailla, joilla on korkea sydänlihaksen iskemian riski. Koska ei ole tehty laajamittaisia tutkimuksia, jotka osoittaisivat parhaan tutkimusmenetelmän ja tutkimusspesifiset raja-arvot, yleisen suosituksen laatiminen ei ole nykyisellään mahdollista. Tiedon puutteen vuoksi ei voida myöskään suositella trombosyyttien toimitutkimuksia iskeemisten tapahtumien estämiseksi. Korkean iskemiariskin potilailla lääkkeen tilapäinen vaihto tirofibaaniin saattaa vähentää verenvuoto- ja iskemiariskiä. Lyhytvaikutteiset P2Y<sub>12</sub>-estäjät saattavat olla tulevaisuuden vaihtoehto.</p>

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Orban & Sibbing 2013. Platelet function testing in patients with acute coronary syndrome.	Tehdä yhteenveto saatavilla olevasta tiedosta trombosyyttien toiminnan testauksesta sepelvaltimotautikohtauspotilailla liittyen P2Y <sub>12</sub> -estäjälääkitykseen.	Kirjallisuuskatsaus.	Saatavilla olevien satunnaistettujen tutkimusten perusteella trombosyyttien toimintatutkimuksiin perustuva räätälöity P2Y <sub>12</sub> -estäjähoito ei paranna tuloksia; lisää tutkimusta tarvitaan siitä että parantaako se tuloksia potilailla, joilla on sepelvaltimotautikohtaus.
Paniccia, Priora, Liotta & Abbate 2015. Platelet function tests: a comparative review. Vascular Health Risk Management.	Katsauksessa käydään läpi erilaisia trombosyyttien toimintatutkimuksia sekä niiden metodologisia piirteitä ja kliinisiä sovelluksia.	Kirjallisuuskatsaus.	Uudet trombosyyttien toimintatutkimuksia tekevät laitteet täydentävät vanhempia tutkimuksia, mutta lisää prospektiivisiä tutkimuksia tarvitaan niiden sovellusten määrittämiseen. Tulevaisuudessa trombosyyttien genomien ja proteiinien tutkimus voi yhdessä trombosyyttien toimintatutkimusten kanssa kehittää huomattavasti tromboottisten ja verenvuotopotilaiden hoitoa.

## Liite 4. Tromboelastometriaan liittyvät artikkelit

1 (3)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Afshari ym. 2011. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion.	Arvioida systemaattisesti TEG- tai ROTEM-ohjatun verensiirtostrategian hyötyjä ja haittoja satunnaistetuissa kokeissa, joissa potilailla on vakavaa verenvuotoa.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus, johon sisältyi 9 satunnaistettua kontrolloitua tutkimuksista.	TEGillä tai ROTEMilla ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen. Analyysi osoitti TEG:in tai ROTEM:in käytöllä olevan tilastollisesti merkittävä vaikutus verenvuodon määrään, mutta ei muihin ennaltamääritelyihin lopputuloksiin.
Da Luz ym. 2014. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review.	Arvioida näyttöä TEG:in ja ROTEM:in roolista aikaisten koagulopatioiden diagnosoinnissa, verensiirron ohjauksessa ja loukkaantuneiden potilaiden kuolleisuuden vähenemisessä.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus sisälsi 38 prospektiivista kohorttitutkimusta, 15 retrospektiivista kohorttitutkimusta ja 2 ennen-jälkeen - tutkimusta.	Havaintotutkimuksissa on rajoitetusti näyttöä siitä että TEG/ROTEM -testit diagnosoivat aikaista traumakoagulopatiaa ja voivat ennustaa verensiirtoja ja kuolleisuutta traumaan. Vaikutukset verensiirtoihin, kuolleisuuteen ja muihin merkittäviin lopputuloksiin jäivät todistamatta.
Hunt ym. 2015. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding.	Selvittää TEGin ja ROTEMin diagnostista tarkkuutta trauman aiheuttamassa hyytymishäiriössä verta vuotavilla aikuisilla traumapotilailla käyttäen referenssinä protrombiiniaikaa ja/tai INR:ää.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus, johon sisältyi kaikki poikkileikkaustutkimukset, jotka tutkivat TEGin tai ROTEMin diagnostista tarkkuutta potilailla, joilla epäiltiin trauman aiheuttamaan hyytymishäiriötä.	TEG:in tarkkuudesta ei löytynyt kriteerit täyttäviä tutkimuksia. ROTEM:in tarkkuudesta löytyi hyvin vähän näyttöä.

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Mallett 2015. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation.	Tarjota yleiskatsaus nykyiseen kirjallisuuteen TEGin ja ROTEMin mahdollisesta kliinisestä käyttökel- poisuudesta maksasai- rauksien yhteydessä.	Kirjallisuuskatsaus.	Viskoelastiset testit heijastavat maksapotilaan hyytymisjärjestelmän tilannetta perem- min kuin protrombiini- aika/INR -suhde, ja antaa tärkeää lisätietoa, kuten liiallisen hyytymistäipumuksen ole- massaolon tai sisäsyn- tyisten heparinoidien läsnäolon.
Tanaka, Bolliger, Vadlamudi & Nimmo 2012. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma.	Artikkelin tarkoitus on kuvailla tromboelastometrian käyttöä liittyen hyytymishäiriön diagnoosiin ja hemostaattisten interventtioiden optimointia.	Kirjallisuuskatsaus.	ROTEM:ista on tullut yhä suositumpi perioperatiivisessa hyytymisen hallinnassa, johon liittyy useiden hyytymistekijöiden korvaaminen.  Viimeaikaiset kliiniset tutkimustiedot tukevat ROTEM:in tai TEG:in käyttöä eri hemostaattisten hoitojen vaikutuksen arvioinnissa.
Veigas ym. 2016. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients.	Tutkia ROTEM:in parametrien raja-arvoja, joita käytetään koagulopatian diagnosoimisessa, verensiirtotarpeen ennustamisessa ja ohjaamisessa sekä kuolleisuuden ennustamisessa.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus sisälsi 9 prospektiivista ja 4 retrospektiivista tutkimusta.	Suurin osa näytöstä viittaa siihen että epänormaali CA- tai MCF-parametrin arvo parametri EXTEM- ja FIBTEM-testeissä osoittavat koagulopatiaa sekä ennustavat verensiirron tarvetta ja kuolleisuutta. Fibrinolyysin esiintyminen oli myös yhteydessä kuolleisuuteen. ROTEM:illa voi olla käyttöarvoa traumapotilaiden varhaisessa hoidossa.

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Whiting & DiNardo 2014. TEG and ROTEM: technology and clinical applications.	Esitellä TEG- ja ROTEM -teknologiat ja kuvailla niiden käyttöaiheita.	Kirjallisuuskatsaus.	ROTEM ja TEG antavat reaaliaikaista tietoa kokoveren viskoelastisista ominaisuuksista, hyytymän muodostuksesta sekä liukenemisestä. Diagnostisia ja hoidollisia algoritmeja on kehitetty verta vuotaville potilaille erilaisissa kliinisissä tilanteissa. On jonkin verran näyttöä, että algoritmit vähentävät verensiirtojen tavetta ja parantavat kliinisiä lopputuloksia, mutta lisää tutkimusta tarvitaan.
Wikkelsø, Wetterslev, Møller & Afshari 2016. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding.	Analysoida tromboelastografian tai tromboelastometriian avulla ohjatun verensiirron hyötyjä ja haittoja verenvuodosta kärsivillä aikuisilla ja lapsilla. Vuonna 2011 tehdyn katsauksen päivittäminen.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi.	On yhä enemmän näyttöä siitä, että tromboelastografialla tai tromboelastometrialla ohjatut verensiirtostategiat vähentävät verit tuotteiden tarvetta ja sairastavuutta verenvuodosta kärsivillä potilailla. Tulokset perustuvat kuitenkin pääasiassa elektiviisiin sydänleikkauksiin, joissa käytettiin sydänkeuhkokonetta, ja näyttönaste on edelleen matala.

## Liite 5. HIT-tutkimuksiin liittyvät artikkelit

1 (1)

Artikkeli	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Keskeiset tulokset
Ganzel ym. 2014. Platelet factor 4/heparin-particle gel immunoassay (PaGIA) is a weak method for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) evaluation of post cardio-pulmonary bypass surgery patients.	Tutkia PF4/H-PaGIA:n luotettavuutta potilailla, jotka olivat olleet sydän-keuhkokoneessa.	Retrospektiivinen tutkimus tutki kahta ryhmää, joista toinen oli ollut leikkauksen aikana sydän-keuhkokoneessa.	Sydän-keuhkokoneessa olleilla potilailla ei ollut yhteyttä PF4/H-PaGIA-tulosten ja veritulppien välillä.
Linkins ym. 2015. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study.	Arvioida kuinka käytökelpoinen on 4T-pisteytysjärjestelmän ja PF4-H/PaGIA -testin yhdistävä strategia hepariinin aiheuttaman trombosytopenian diagnosoinnissa.	Prospektiivinen kohorttitutkimus.	Osa 4T-pisteytysjärjestelmässä matalan pistemäärän saaneista sai HIT:n.
Nagler & Bakchoul 2016. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia	Laatia selkeä diagnostinen algoritmi, joka tukee kliinistä päätöksentekoa HIT:n diagnosoinnissa ja tarjota katsaus kaikkiin nykyisiin HIT:n laboratorio-testeihin.	Kirjallisuuskatsaus.	Diagnostinen algoritmi HIT:tä varten